

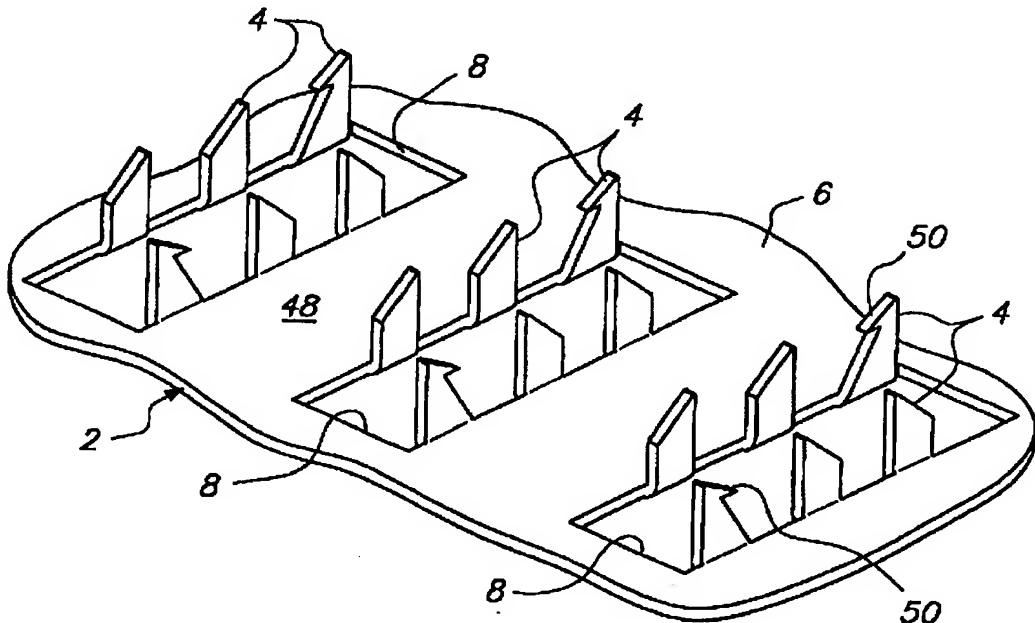
PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : A61N 1/30		A1	(11) International Publication Number: WO 97/48440 (43) International Publication Date: 24 December 1997 (24.12.97)
(21) International Application Number: PCT/US97/10516		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, ARIPO patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) International Filing Date: 17 June 1997 (17.06.97)			
(30) Priority Data: 60/019,990 18 June 1996 (18.06.96) US			
(71) Applicant: ALZA CORPORATION [US/US]; 950 Page Mill Road, P.O. Box 10950, Palo Alto, CA 94303-0802 (US).			
(72) Inventors: CORMIER, Michel, J., N.; 278 Andsbury Avenue, Mountain View, CA 94043 (US). NEUKERMANS, Armand, P.; 3510 Arbutus Avenue, Palo Alto, CA 94303 (US). BLOCK, Barry; 30610 Page Mill Road, Los Altos, CA 94022 (US). THEEUWES, Felix, T.; 27350 Altamont Road, Los Altos, CA 94022 (US). AMKRAUT, Alfred, A.; 3358 Kenneth Drive, Palo Alto, CA 94303 (US).		Published With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.	
(74) Agents: MILLER, D., Byron et al.; Alza Corporation, 950 Page Mill Road, P.O. Box 10950, Palo Alto, CA 94303-0802 (US).			

(54) Title: DEVICE FOR ENHANCING TRANSDERMAL AGENT DELIVERY OR SAMPLING



(57) Abstract

A percutaneous agent delivery or sampling device (10, 88, 98, 104) comprising a sheet (6) having a plurality of microblades (4) for piercing and anchoring to the skin for increasing transdermal flux of an agent and for improving the attachment of the device (10, 88, 98, 104) to the skin. The device comprises a sheet (6) having at least one opening (8) therethrough and a plurality of blades (4) extending downward therefrom, and an anchoring means for anchoring the device (2) to the body surface.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号
特表2000-512529
(P2000-512529A)

(43)公表日 平成12年9月26日 (2000.9.26)

(51)Int.Cl.
A 61 N 1/30

識別記号

F I
A 61 N 1/30

テマコト(参考)

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 58 頁)

(21)出願番号 特願平10-503266
(86)(22)出願日 平成9年6月17日(1997.6.17)
(85)翻訳文提出日 平成10年12月17日(1998.12.17)
(86)国際出願番号 PCT/US97/10516
(87)国際公開番号 WO97/48440
(87)国際公開日 平成9年12月24日(1997.12.24)
(31)優先権主張番号 60/019,990
(32)優先日 平成8年6月18日(1996.6.18)
(33)優先権主張国 米国(US)

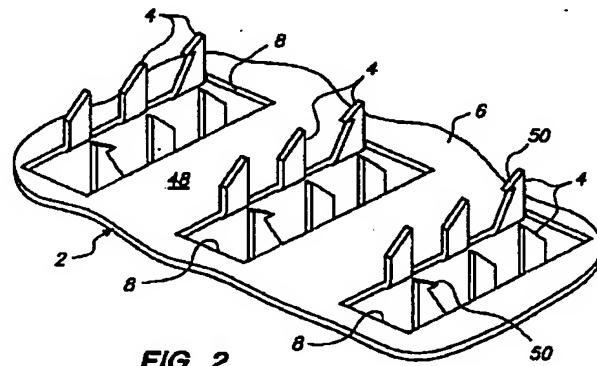
(71)出願人 アルザ コーポレイション
アメリカ合衆国94303-0802 カリフォルニア州、パロアルト、ページミルロード 950, ピー. オー. ボックス 10950
(72)発明者 コルミア、マイケル、ジェイ. , エヌ.
アメリカ合衆国94043 カリフォルニア州マウンテンビュー、アンドスベリー アベニュー 278
(72)発明者 ニューカーマンズ、アーマンド、ピー.
アメリカ合衆国94303 カリフォルニア州パロアルト、アーブタス アベニュー 3510
(74)代理人 弁理士 浅村皓 (外3名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 薬剤の経皮放出又はサンプリングを高めるための装置

(57)【要約】

皮膚を穿孔し、そして、該皮膚に係留するための複数個のマイクロブレード4を有しているシート6を有して薬剤の経皮流動を増加させているとともに皮膚に対する装置10、88、98、104の取り付けを改良している薬剤経皮放出又はサンプリング装置10、88、98、104。該装置は、それを介する少なくとも1つの開口部8とそれから下方に延在している複数個のブレード4とを有しているシート6と、装置2を体表面に係留するための係留手段とを有している。



【特許請求の範囲】

1. 体表面の角質層に穿孔して、薬剤を導入することができ、又は、薬剤を回収することができる通路を形成するための装置（2）にして、

シート（6）であって、それを介して備えられた少なくとも1つの開口部（8）と、それから下方に延出している複数個のブレード（4）とを有しており、該複数個のブレードの少なくとも一つは、前記装置（2）を前記体表面に係留するためのアンカー（50、68、74、82）を有している前記シート（6）、
を有している装置。

2. 体表面の角質層に穿孔して、薬剤を導入することができ、又は、薬剤を回収することができる通路を形成するための装置（2）にして、

シート（6）であって、それを介して備えられた複数個の開口部（8）のところに有しており、該開口部（8）のうちの少なくとも一つは、その周囲に沿って置かれ且つ前記シート（6）から下方に延出している複数個のブレード（4）を有しており、また、前記シート（6）は前記装置（2）を前記体表面に係留するためのアンカー（50、68、74、82）を有している前記シート（6）、
を有している装置。

3. 請求項1又は請求項2の装置において、前記アンカーは：

(i) 少なくとも1つのブレード（4）から外に延在している突起（68）と；

(i i) さかとげ（50）と；

(i i i) 少なくとも1つのブレード（4）を通って延在している少なくとも1つの開口部（74）と；

(i v) 前記シート（6）の体接触面（48）上で、且つ、前記複数個のブレード（4）のうちの少なくとも1つの少なくとも一面（82）上の接着剤と；

(v) 前記ブレード（4）の各々は軸線を有しており、該ブレード（4）は、該ブレードの軸線が実質的に平行をなし、且つ、該軸線が前記シート（6）に相対して約1°から約89°の角度を形成するよう指向されていることと；

(v i) 前記複数個のブレード（4）の各々1つが基本的に平面を画定してお

り、また、該複数個のブレードの残りの部分に対して約90°の角度で指向されている該複数個のブレードの一部分を前記アンカーが有していることと；

(v i i) 前記複数個のブレード(4)の各々1つが基本的に平面を画定しており、また、該複数個のブレード(4)の残りの部分に対して約1°から約89°の範囲内の角度で指向されている該複数個のブレード(4)の一部分を前記アンカーが有していることと；

からなるグループより選定されている装置。

4. 請求項3の装置において、前記突起(68)は、前記少なくとも1つのブレード(4)により画定されている平面から外に延在している装置。

5. 請求項4の装置において、前記突起(68)はとがった先(4)である装置。

6. 請求項3の装置において、前記突起は前記少なくとも1つのブレードの縁部と一体をなしているとともに該少なくとも1つのブレードにより画定されている平面内にある装置。

7. 請求項1又は請求項2の装置にして、前記穿孔用装置(2)に接続され且つ前記開口部(8)を介して治療薬剤を前記体表面に放出するよう位置決めされた治療薬剤放出装置(10、88、98、104)を更に有しており、該薬剤放出装置(10、88、98、104)は、エレクトロトランスポート装置(10)、受動拡散装置(88、98)、浸透装置(104)、及び、圧力被動装置からなるグループより選定されている装置。

8. 請求項7の装置において、前記薬剤はポリペプチド又はタンパク質を有している装置。

9. 請求項1又は請求項2の装置にして、前記穿孔用装置に接続され且つ前記開口部(8)を介して物質を前記体表面から物質をサンプルとして取るよう位置決めされたサンプリング装置(10、88、98、104)を更に有しており、該サンプリング装置は、リバースエレクトロトランスポート装置(10)、受動拡散装置(88、98)、浸透装置(104)、及び、負圧被動装置からなるグループより選定されている装置。

10. 請求項9の装置において、前記サンプルとして取られる物質は体電界液

、違法の医薬品及びグルコースからなるグループより選定されている装置。

11. 請求項1の装置において、前記複数個のブレード(4)の一部分は前記シート(6)を介して開口部(8)の周囲に沿って置かれている装置。

12. 請求項1又は請求項2の装置にして、前記複数個の開口部(8)間に離隔されたシート(6)を介する複数個の第2の開口部(80)を更に有している装置。

13. 請求項1又は請求項2の装置において、前記装置は約600ブレード/ cm^2 から約1000ブレード/ cm^2 を有している装置。

14. 請求項1又は請求項2の装置において、前記装置は少なくとも約800ブレード/ cm^2 を有している装置。

15. 請求項1又は請求項2の装置において、前記複数個のブレード(4)の少なくとも一部分は、前記体表面の前記角質層に、少なくとも約 $25\ \mu\text{m}$ の深さまで穿孔するのに充分な長さを有している装置。

16. 請求項1又は請求項2の装置において、前記複数個のブレード(4)の各々は前記シート(6)に対してほぼ垂直に指向されている装置。

17. 請求項1又は請求項2の装置において、前記複数個のブレード(4)の各々は前記シート(6)に対して約 1° から約 89° の範囲内の角度で指向されている装置。

18. 請求項1又は請求項2の装置において、前記複数個のブレード(4)の各々は前記シート(6)に対して約 10° から約 60° の範囲内の角度で指向されている装置。

19. 請求項1又は請求項2の装置において、前記複数個のブレード(4)の少なくとも一部分は、約 $7\ \mu\text{m}$ から約 $100\ \mu\text{m}$ の範囲内の厚みを有している装置。

20. 請求項1又は請求項2の装置において、前記複数個のブレード(4)の少なくとも一部分は、約 $25\ \mu\text{m}$ から約 $50\ \mu\text{m}$ の範囲内の厚みを有している装置。

21. 請求項1又は請求項2の装置において、前記複数個のブレード(4)は

金属及び金属合金、ガラス、セラミックス、及び、剛体ポリマーからなるグループより選定された材料でなっている装置。

22. 請求項1又は請求項2の装置において、前記シート(6)及び前記複数個のブレード(4)は前記薬剤の通過に対して実質的に不透過性である装置。

23. 請求項1又は請求項2の装置において、前記複数個のブレード(4)は前記シート(6)よりも薄い装置。

24. 体表面の角質層に穿孔するための装置(2)を作り出すための方法にして、該方法は、

シート(6)の第1の側部(49)にフォトレジストの層を適用することと；
マスクパターンを介して前記フォトレジストの層を露出させて複数個のブレード(4)を作り出すことと；

前記フォトレジスト及び前記シート(6)の露出された複数部分をエッチングして該シート(6)を介して前記複数個のブレード(4)と開口部(8)とを作り出すことと；

前記複数個のブレード(4)が前記シート(6)から下側に延在するように前記開口部(8)を介して該複数個のブレード(4)に孔を開けることと；

前記角質層を穿孔するための前記装置(2)を放出装置(10、88、98、104)又はサンプリング装置(10、88、98、104)に組み込むことと、
を有している方法。

25. 請求項24の方法において、前記フォトレジストは湿潤レジスト及び乾燥レジストからなるグループから選定されたレジストである方法。

26. 請求項24の方法において、前記エッチング工程はスプレーエッチングすることを有している方法。

27. 請求項24の方法において、前記穴あけ工程は、

前記複数個のブレード(4)に対応する複数個の開口部(56)と前記シート(6)の開口部を有するダイス(52)に該シート(6)を置くことと；

前記シート(6)に対して実質的に垂直であるように前記開口部(56)を介して前記複数個のブレード(4)を、前記ダイス(52)の該複数個の開口部(

56) 及び前記シート(6)の前記複数個の開口部(8)に対応する複数個の突起(58)を有するポンチ(54)で曲げること;
を有している方法。

28. 薬剤を経皮サンプリングする方法であつて、

- a. 前記薬剤が回収されるべき体表面上に装置(2)を置き、該装置(2)は、少なくとも1つの開口部(8)とそれから下方に延在している複数個のブレード(4)とを有しているシート(6)と、前記開口部(8)に対して薬剤伝送関係をなしている溜め(26、96、106)とを含んでおり、それにより、前記体表面のところに前記角質層を介して薬剤を送る通路を形成すること;
- b. 前記通路及び前記開口部(8)を介して前記薬剤を回収すること;
- c. 前記薬剤を前記溜め(26、90、106)に集めること;

を有している方法。

29. 請求項28の方法において、体検体、電界液、血液ガス、違法の医薬品、合法の医薬品及びグルコースからなるグループより前記サンプルとして取られる薬剤を選定している方法。

30. 請求項28の方法にして、

それから下方に延在している前記ブレード(4)を有する前記シート(6)の側(48)と反対側の側部にサンプリング装置(10、88、98、104)を接続し、該サンプリング装置(10、88、98、104)はリバースエレクトロトランスポートサンプリング装置(10)、受動サンプリング装置(88、98)、浸透サンプリング装置(104)、及び、負圧被動サンプリング装置からなるグループより選定されていること、

を更に有している方法。

【発明の詳細な説明】

薬剤の経皮放出又はサンプリングを高めるための装置

発明の分野

本発明は薬剤の経皮放出及びサンプリングに係わる。より具体的には、この発明は、ペプチド及びタンパク質のごとき薬剤の経皮放出に、並びに、これらに限定されるわけではないが、アルコール及び違法医薬品のごときグルコース、体電界液、及び、乱用物質のような薬剤の経皮サンプリングに係わる。本発明は、経皮放出又はサンプリング中、薬剤の経皮流動を高めるための皮膚穿孔用マイクロブレードと、皮膚内に放出又はサンプリング装置を保持するのを助けるアンカーフラグメントとを用いている。

発明の背景

人体に対するペプチド及びタンパク質の皮膚を通じての、即ち、経皮放出における関心は、医療的に有用な高まりつつある数のペプチド及びタンパク質が多量に且つ純粋な形態で利用可能になりつつあることと共に、成長し続けている。ペプチド及びタンパク質の経皮放出は主要な問題に直面している。多くの場合、皮膚を通るポリペプチドの放出即ち流動の割合は、皮膚への該ポリペプチドの結合のため、所望とされる治療効果を作り出すのには不十分である。加えて、ポリペプチド及びタンパク質は、目標とされる細胞に達する前に、皮膚への穿通中及び穿通後、容易に分解してしまう。同様に、塩のごとき水に可溶性の小さな分子の受動流動は限られてしまう。

薬剤の経皮放出を増加させる1つの方法は、体表面を横切って電流を適用することに、即ち、「電気輸送」即ち「エレクトロトランスポート」に依存している。「エレクトロトランスポート」は、一般に、皮膚、粘膜、爪等のごとき体表面を通る利益のある薬剤、例えば、医薬品又は医薬品前駆物質の通過を言及している。薬剤の輸送は電気ポテンシャルの適用によって引き起こされ、又は、高められ、その結果、電流の適用となり、それにより、薬剤を出し、又は、該薬剤の放出を強める。体表面を通る薬剤のエレクトロトランスポートは様々な態様で達成し

てもよい。1つの広く用いられているエレクトロトランスポート方法、即ち、イオントフォレーゼには、充電されたイオンの電気的に引き起こされる輸送が伴う。エレクトロトランスポート方法の別の形式である電気浸透には、電界の影響の下で薬剤を備えた溶媒の膜を通しての移動が伴う。エレクトロトランスポートの尚別の形式であるエレクトロポレーション (electroporation) には、膜に高電圧電気パルスを適用することにより形成される気孔を通る薬剤の通過が伴う。多くの場合、これらの方法の1つ以上が異なる範囲で同時に生じてもかまわない。一般に、エレクトロトランスポート放出は薬剤の放出を増加し、特に、受動的な又は非電気的に援助された経皮放出に相対して、大きな分子重量種即ちスペシャーズ (例えば、ポリペプチド) の放出割合を増加している。しかし、経皮放出中の経皮放出割合の更なる増加及びポリペプチドの分解の減少は大いに望ましい。

薬剤経皮放出割合を増加させる1つの方法には、益する薬剤で皮膚を処理することが、又は、該益する薬剤で皮膚透過エンハンサーと共に放出することが伴う。用語「透過エンハンサー」は、薬剤が放出される体表面に施される際、そのエレクトロトランスポート流動を強める物質を述べるべくここでは広く用いられている。該機構には、薬剤の通過に対する体表面の電気抵抗の低下、体表面の透過性の増加、体表面を通る親水性通路の生成、及び／又は、エレクトロトランスポート中の薬剤の分解 (言い換れば、皮膚酵素による分解) の減少が含まれるかも知れない。

経皮医薬品の放出前に、皮膚に機械的に孔を開けることにより、経皮流動を高める多くの試みが存在している。例えば、グロス (Gross) その他に発行された米国特許第5, 279, 544号、リー (Lee) その他に発行された米国特許第5, 250, 023号及びガーステル (Gerstel) その他に発行された米国特許第3, 964, 482号を参照されたい。ガーステルは他の形状のものを使用することを用いて皮膚の外層を穿孔しているが、一般に、これらの装置は筒状又は円筒状の構造体を利用している。これらの装置の各々は、製造への挑戦、皮膚への構造体の制限された機械的取り付け、及び／又は、皮膚の所望とされない炎症を与えていた。

述べたごとく、経皮流動を高めるために様々な化学薬品及び機械的手段が調査

されてきた。しかしながら、低価格で、且つ、再現可能に（言い換えれば、装置毎に重大なバラツキなく）大量生産性で製造することができる経皮流動を高めるのに適した装置を提供する必要性及び皮膚に対する装置の取り付けを改良する必要性は尚存在する。

発明の記載

本発明は、経皮流動を高めるのに、また、皮膚の炎症を最小にしつつ該皮膚への取り付けを改良するのに適した再現できる高生産量で低価格の装置を提供することである。一般に、該装置は、従来技術の装置よりもより効果的に皮膚に取り付けられる構造体を有している。本発明は皮膚を穿孔し、また、係留するための複数個のマイクロブレードを有している。代表的には、該ブレードは約0.4mmよりも短い長さと一層小さな厚み及び幅とを有している。それらの小さな寸法にも係わらず、ブレードは、極めて再生可能な寸法及び形で作ることができ、それにより、皮膚に孔をあけるブレードにより形成されるマイクロスリットも非常に再生可能な寸法及び深さを有している。ブレードが小さな厚さ（言い換えれば、ブレードの幅及び長さに相対して小さい）を有しているので、該ブレードは、所与の断面に対して、円形断面を有している皮膚穿孔用マイクロニードルよりも少ない組織損傷を作り出す。本発明の装置は体表面の角質層に穿孔して通路を形成し、その通路を介して、物質（例えば、医薬品）を導入（言い換えれば、放出）することができ、又は、その通路を介して、物質（例えば、体電界液）を回収することができる（言い換えれば、サンプリングすることができる）。

本発明の一局面において、装置は、それを通る複数個の開口部を有しているシートと、それと一体であるとともにそれから下方に延在している複数個のマイクロブレードと、前記装置を体表面に係留するための手段とを有している。本発明の多くの異なる局面においては、装置は、これらに限定されるわけではないが、マイクロブレードの少なくともあるものから延在しているとがった先又はさかとげのごとき延長部を有することと、前記マイクロブレードの少なくともあるものを通って垂直に延在している開口部を有することと、前記マイクロブレードの一側を除いて装置の皮膚接触面の表面積全体を接着剤で基本的に覆うことと、複数個のマイクロブレードの残部に対して90°の角度で該複数個のマイクロブレード

ドのうちの少なくともあるものを指向させることと、該複数個のマイクロブレードの残部に対して約1°から約89°の範囲内の角度で該複数個のマイクロブレードのうちの少なくともあるものを指向させることと、装置を体表面に対してより形がなじむようにするシートを介して複数個の第2の開口部を提供することとを含む複数個のやり方のうちのいずれかで体表面に係留されている。本発明の装置は、医薬品放出、体検体(analyte)、又は、医薬品サンプリング、又は、その双方に関連して用いることができる。本発明とともに用いるための放出装置は、これらに限定されるわけではないが、エレクトロトランスポート装置、受動装置、浸透装置、及び、圧力被動装置を含んでいる。本発明とともに用いるためのサンプリング装置は、これらに限定されるわけではないが、グリクフェルドその他の米国特許第5,279,543号に開示されているごとき「リバース」エレクトロトランスポート装置、受動装置、浸透装置、及び、負圧被動装置を含んでいる。

本発明は、本発明の装置を、極めて再現可能な態様で、高い歩留まりで低価格で製造するための方法も提供する。

図面の簡単な説明

図1は、本発明の一実施例に従ったブレードアレー装置を備えたエレクトロトランスポート薬剤放出システムの一実施例の斜視分解図；

図2は、本発明の一実施例に従ったブレードアレー装置の皮膚近位側の拡大斜視図；

図3は、係留素子を備えたブレードを形成するための、本発明の一実施例に従ったブレードアレーパターンの部分頂部平面図；

図4は、図3のブレードアレーパターンの尚別の実施例の部分頂部平面図；

図5は、図3のブレードアレーパターンのブレードの一部分の拡大図；

図6は、本発明の一実施例に従ったブレード尖端の拡大図；

図7は、本発明の別の実施例に従ったブレード尖端の拡大図；

図8は、本発明のブレードを、図3のブレードアレーパターンから作り出すための方法の概略図；

図9は、本発明の一実施例に従った角度の付されたブレードの拡大断面図；

図10、図11及び図12は、本発明の係留素子を備えたブレードの尚別の実施例；

図13は、係留素子を備えたブレードの別の実施例の右側面図；

図14は、図13のブレードの端面図；

図15及び図16は、ブレード及び係留素子の別の実施例；

図17は、本発明の一実施例に従った係留素子を備えているブレードの右側面図；

図18は、図17の線18-18に沿って取られた断面図；

図19は、係留素子を備えているブレードの別の実施例の右側面図；

図20は、ブレードアーペターンの尚別の実施例の拡大部分頂面図；

図21は、ブレードアーペターンの更に別の実施例の拡大部分頂面図；

図22は、図1のエレクトロトランスポート薬剤放出システムの底部平面図；

図23は、図1のエレクトロトランスポート薬剤放出システムの右側面図；

図24は、図1のエレクトロトランスポート薬剤放出システムの後面図；

図25は、図23の組み立てられたエレクトロトランスポート薬剤放出システムの線25-25に沿って取られた断面図；

図26は、本発明の一実施例に従った受動薬剤放出システムの概略断面図；

図27は、本発明に従った受動薬剤放出システムの別の実施例の概略断面図；

図28は、本発明の一実施例に従ったサンプリングシステムの概略断面図；

図29は、本発明のブレードの別の実施例の概略断面図。

発明を実施するための形態

さて、図面を詳細に参照して、エレクトロトランスポート放出装置10とともに用いるための本発明の装置2の一実施例が図1に概ね示されている。装置2は、薬剤の経皮投与又は薬剤のサンプリングに用いられている。用語「物質」、「薬剤」及び「医薬品」はここでは交換可能に用いられており、また、人間及び靈長目、鳥類、価値ある家財、スポーツ又は家畜を含む動物の局限化された、又は、系統的な効果を作り出すための、又は、二十日鼠、鼠、テンジクネズミ等のごとき実験室動物に役立つ生理的又は薬理学的に活性の物質を広く含んでいる。これらの用語は、皮膚を介してサンプルとして取ることができるグルコース、電界

液、

アルコール、違法な医薬品、等のごとき物質も含んでいる。医薬品の穿通に対する抵抗のごとき皮膚の重大なバリヤー特性は角質層に存在する。表皮の内分割部は、顆粒層、マルピーギ層 (*stratum malpighii*)、及び、ゲルミナティバム (*germinativum*) 層として通常識別されている3つの層を一般に有している。医薬品が角質層の下に穿通すると、医薬品を体に吸収し且つ循環させるための下に位置している顆粒層、マルピーギ層、ゲルミナティバム層を通る透過に対する抵抗は実質的に少ない。本発明の装置は、角質層にマイクロスリットを形成するのに用いられ、また、薬剤の改良された経皮放出又はサンプリングのための皮膚における浸透面積を作り出す。

装置2は複数個のマイクロブレード4（言い換えれば、ブレードアレー）を有しており、該複数個のマイクロブレード4はシート6の一面から下方に延在している（図2参照。その図2において、装置2は逆にされた位置にあってマイクロブレードを示している）。マイクロブレード4は、装置に圧力が付加される際、表皮の角質層に穿通して体表面を通る物質の投与又はサンプリングを増進させている。ここで用いられている用語「体表面」は、動物又は人間の皮膚、粘膜、及び、爪及び植物の外方表面を一般に指している。

更に、本発明の装置2は、浸透面積及び連続通路が体表面の移動中保存されるように、皮膚に対する装置の取り付けを改良している。図2に示された実施例においては、ブレード4のうちの少なくとも1つに配備されているさかとげ50の形をした突起が皮膚への、装置2の及びそれと組み合わせて用いられる何らかの対応する装置又は構造体の係留を助けている。さかとげ50は1つのブレードから全てのブレードまでいずれの数のブレードに配備することができる。皮膚への装置の係留を助ける他の実施例を以下に記載する。

一般に、マイクロブレード4は一片の材料から形成されており、また、皮膚の角質層に孔をあけるのに充分な鋭さ及び長さのものである。一実施例において、マイクロブレード4及びシート6は本質的に不透過性のものであり、又は、薬剤の通過に対して不透過性である。シート6はマイクロブレード4間に開口部8を

形成していくそれを通る薬剤の移動を高めている。治療薬剤（例えば、医薬品）放出の場合、医薬品は、角質層を介して切断するマイクロブレード4により形成

されているマイクロスリットを介して医薬品含有溜め（図2には示されていない）から放出され、マイクロブレードの外面に移動し、また、角質層を通じて移動して局部的又は全身的治療を達成する。薬剤（例えば、体検体）サンプリングの場合、検体は、マイクロブレード4により切断された角質層のマイクロスリットを通じて体から移動する。一実施例において、開口部8は、ブレードが外方に垂れ下がる位置に転位される前にマイクロブレード4の各々によって占められるシート6の一部分に対応している。開口部当たりのマイクロブレード4の数はいずれの数でもあり得るが、しかしながら、好ましくは、開口部当たり1ブレードと約30ブレードとの間である。更に、装置当たりの開口部の数、及び、装置当たりのブレードの数は無関係である。装置はたった1つの開口部と1つのマイクロブレードとを有していてもよい。薬剤は、開口部8を覆う薬剤放出割合制御材料（図示せず）を介して溜めから制御された放出割合で投与ができる。

図2に最も良く示されているごとく、マイクロブレード4は、ベース近くの、言い換えれば、ブレードがシート6に取り付けられている点近くの該ブレードの幅よりもかなり小さい厚みを有している。このブレードの幾何学的形状により、最小のブレード穿通面積で最大の医薬品浸透面積が、従って、より少ない組織損傷が得られる。医薬品浸透面積は、皮膚での医薬品穿通を提供するブレードと接触する皮膚面積である。マイクロブレードは、最小の断面積で最も大きな考えられ得る表面積を備えて形成されていて最も大きな考えられ得る浸透面積を与えるようになっている。薄いマイクロブレードは、この目的で、丸い突起よりも優れている。何故なら、同じ断面の場合、薄いマイクロブレードが丸い突起よりも多くの浸透面積を、また、より少ない組織損傷を作り出すからである。このことは、針及びチューブのごとき従来技術の丸い素子を越える決定的な利点である。薄いマイクロブレードも丸い突起よりも少ない挿入力を必要としている。各ブレードの幅は幅の範囲のいずれでもあり得る。幅はアレーパターンにおいてブレード毎に異なることができる。同様に、幅は、以下により詳細に述べるごとく

、ブレードの長さに沿って可変であることができる。好ましくは、ブレードアレーが挿入された後、ブレードと体表面との交点のところでの該ブレードの幅は約 $25\text{ }\mu\text{m}$ から約 $500\text{ }\mu\text{m}$ の範囲内であり、より好ましくは、約 $50\text{ }\mu\text{m}$ から約 4

$00\text{ }\mu\text{m}$ であり、より好ましくは、 $100\text{ }\mu\text{m}$ から約 $300\text{ }\mu\text{m}$ の範囲内である。

一実施例において、マイクロブレード4(図5)も傾斜の付された(言い換えれば、角度の付された)前縁64を備えていて、該マイクロブレードを皮膚組織に押し入れるのに必要とされる挿入力を更に低減させている。前縁の角度は α として示されている。傾斜の付された前縁は、皮膚組織内の金属の量を低減させつつブレード4の全幅に等しい皮膚組織を通してのカット(切断部)を作り出している。言い換えれば、平坦な前縁(言い換えれば、 α が 90° である)は、傾斜の付された前縁を有しているブレードによって作り出されるよりも、皮膚組織中に多量のブレード材料が入ったブレードを作り出す。各ブレードの前縁は、図5に示されているごとく、全て同じ角度で有り得、又は、異なる角度で有り得る。各前縁の角度 α は約 10° と 90° との間、好ましくは、約 10° と 60° との間、より好ましくは、約 10° と 40° との間の角度のいずれでもあり得る。前縁は、また、異なる角度で2つのセクションにセグメント化することができる。例えば、第1のセグメントは約 10° と 40° との間の角度 α を有することができ、次いで、 20° と 60° との間の角度を有する第2のセグメントに遷移する。又は、各ブレードの前縁は、形状が、例えば、凸状、又は、凹状の形を有している円弧形(言い換えれば、湾曲したもの)であり得る。一実施例においては、前縁はブレードの全幅を横切る湾曲した尖端である。

マイクロブレード4は、以後に詳細に記載するフォトエッチング方法を用いて形成されている。この方法により、マイクロブレード4は極めて小さな(言い換えれば、ミクロンの10の位の)規模で再現可能に形成されるのが可能になっていている。この方法によつても、マイクロブレード4は、皮膚へ装置2の係留を助ける形状に形成されるのが可能になっている。装置2及びそれに取り付けられたい

かなる対応する装置も、圧力が付加された後皮膚に取り付けられた状態に留まるように、一実施例において、マイクロブレード4はある様なしてさかとげ50(図2、図3及び図5)を備えている。取り付けの程度及びさかとげの数及び寸法は、身に付けている人の通常の活動中、放出又はサンプリング装置を保持するようになっているが、取り外しの際、痛みを生じさせないようになっている。マイクロブレードが使用のために皮膚組織内に押し入れられる際、各マイクロブ

レードの前縁64は該皮膚組織を切断し且つ該皮膚組織を押し退ける。マイクロブレードが皮膚内で休止状態になった後、弾性の性質により皮膚は少なくとも部分的にマイクロブレードの縁部のまわりで一体となって戻り、このようにして、さかとげ50を有している各マイクロブレード上の表面66は皮膚組織に係合し、そして、装置を皮膚内に係留する。ブレードが延長された時間間隔の間(例えば、24時間)皮膚内にそのままにして置かれたら、皮膚組織は、さかとげの表面66の後方の区域で一体に直り始め、かくして、装置の係留を改良している。ブレード当たりたった1つのさかとげが図に示されているが、各ブレードがそれから延在する複数個のさかとげを有することは本発明の範囲内である。一実施例において、マイクロブレードは、皮膚近位端の面積よりもブレードの皮膚遠位端の面積の方が幅広い断面を有していて、かくして、該皮膚に遠位端の付加的な係留作用を与えていた。例えば、ブレードは「矢じり」の形状を有することができる。更に、図に示されたさかとげ50はブレードと同じ平面内にあるが、さかとげは、例えば、別個の曲げ工程により、又は、形作られたパンチ及びダイスを用いることにより、その平面の外側に指向されてブレード及びさかとげに湾曲部を作り出すことができる。一般に、ブレードの尖端を、ブレードの平面の外側に湾曲させることにより、よりよい係留が提供される。かようなブレードの挿入により、さかとげは湾曲方向に湾曲されるが、撤回即ち取り消しによりそれらさかとげはそれらの先の位置へ戻らされる。ブレードの結果としての湾曲した断面は、これに限定されるわけではないが、角状、半円形状、C一字形、又は、バナナのような形状とすることができる、皮膚内で開口部のより大きな断面を生じている。

角質層に孔をあけるための複数個のブレード4が、任意所定の構成をして、例えば、何らかの所望の数を有する列をなして、又は、互いに1つのブレードに対して何らかの離隔された関係をなして互いに離隔されたブレードの房として、装置2の1つの正面表面48に存在している。図1及び図2に示されている実施例の装置2は、図3に示されているパターンによって作り出されている。各ブレードは、曲がることなく角質層の穿通を容易ならしめる厚さ及び幅を有している。図3の実施例では、シート6の各開口部8には6個のブレード4が存在する。

こ

の実施例における各開口部8は長さが1mmで、幅が300μmである。対応して、各ブレードの幅は約137.5μmと約175μmとの間であり、また、長さは約250μmである。ブレードの必要とされる長さは穿通されるべき体表面のバラツキを受け、また、角質層の自然の厚さに対応しており、本発明の原理特徴のうちの1つに対しては、該ブレードは角質層を表皮まで穿通するようになっている。通常、ブレードは長さが約25μmから約400μmであり、多くの応用例の場合、長さは約50μmから約200μmである。

本発明のブレードアレー装置のいずれのもの用のパターンはフォトエッチング法で作り出されている。ステンレス鋼又はチタンのごとき金属の薄いシート6はブレード状構造体を含むパターンで写真製版的にエッチングされている。一般に、薄い積層乾燥レジスト又は湿潤レジストを、約7μmから約100μmの厚さ、好ましくは、約25μmから約50μmの厚さのシートに施す。レジストは、所望のパターンを有するマスクを用いて接触した状態で露出され、その後に現像される。これらの作業は、プリント回路板の製作の場合とほとんど同じやり方で行われる。次いで、シートは酸性溶液を用いてエッチングされる。パターンがシートを介してエッチングされた後、シートは該シートの開口部8に対応する複数個の開口部56を有する（図8で概略的に示されている）ダイス52上に置かれる。シートの開口部及びダイスに対応する複数個の突起58を有しているポンチ54は、最初、シート及びダイスよりも上に置かれている。初期段階で、ブレード4はシート6の残部と同じ平面内にある。次いで、ポンチ54に備えられて

る突起58は開口部56に押し入れられ、かくして、シートの平面に対してある角度をなして（例えば、実質的に垂直であるように）下方にブレード4を曲げる。仕上げられた構造体は、装置2が皮膚に施される際、物質を通過させるための隣接した開口部8をブレード4に提供する。矩形開口部8が図に示されているが、本発明は、四角、三角、円形及び橢円形を含む、と言ってもそれらに限定されるわけではないが、いかなる形状の開口部の使用を含むものである。

ある面積のシート6は付加的にエッチングされた開口部80（図4）を有することができて孔を開けている間に作り出されるカールを緩和（軽減）させ、及び／又は、密なブレードアーレーパターンに可撓性を与えている。何故なら、ある実

施例においては、孔を開けた後、シートは非常に堅くなるからである。開口部は様々な形状（例えば、矩形、円形、橢円形、三角形、等）のいずれでもあり得る。また、開口部により、シートはより容易に湾曲されて体表面の湾曲に一致することができ、その体表面には、装置の係留を改良するものが取り付けられている。本発明はシートを介しての開口部を最大化するが、シートの充分な数の水平及び垂直の連続した部分で、該シートが余りにも可撓性（言い換えれば、脆くなる）となるのを阻止している。開口部がいずれか1つの次元で余りにも長くされると、シートは曲がってしまう（言い換えれば、うねりくねってしまう）。加えて、加熱又は可塑的変形での穴あけ後、装置を処理してシートの湾曲の半径が係留を強くするべく取り付けられている体の湾曲に等しいか、又は、その湾曲よりもわずかに小さくなるようにすることも可能である。凹面は体の凸状パターンに一致するよう形状決めすることができる。

ブレード4は、両側48、49上のレジストでパターン化することができ、その後、両側から同時にエッチングされて（図7）所与のシート厚みに対して最大のパターン分解を達成することができるとともに、在来のスタンプ法及びポンチ法では達成することができないナイフ状のエッジを作り出すことができる。又は、ブレード4は片側（側部49）からのみパターン化することができ、また、エッチングすることができる（図6）。片側からのみエッチングする場合、エッチング法はブレードの長手方向に沿って（言い換えれば、ブレードの尖端のところ

で) 板6に選定された深さだけエッチングを行うよう制御されて該ブレードのナイフ状のエッジの鋭さを最大化させる該ブレードの尖端のところで1つの角度60を作り出すことができる。この実施例においては、平版印刷法は、ブレードの厚みの残部及びシートの厚みの残部よりもより薄いブレードの部分を作り出す。平版印刷法も、本発明の係留及び穿通局面のための非常に小さく寸法決めされた素子を作り出すことができる。

二面エッチング法の別の実施例においては、本発明の実施例のいかなるもののブレードアレーパターンはシート6の頂面49にエッチングされている。開口部8の各々によって境界が付けられた面積に相当する第2のパターン(例えば、矩形)は底面48にエッチングされてブレードアレーパターンにおけるブレードの

各々が周囲のシート6よりも薄くなっている。その結果、シート6は強いベースを形成し、また、パンチ54がブレード4を下方に変形させると、ブレードの各各は可塑的に変形して、より真っ直ぐで且つシートに、より真に直角なブレードを作り出すようになっている。

エッチング法の一実施例においては、ドライレジスト(例えば、カリフォルニア州、タスティン(Tustin, CA)在住のダイナケム(Dynachem)から入手可能な「ダイナケムFL」)を12.5μmの厚みでシートの片側又は両側に施し、そして、標準の態様で露出させる。次いで、適宜のスプレーエッチャー(例えば、カリフォルニア州、アナハイム(Anaheim, CA)在住のウェスタンテクアソシエーション(Western Tech. Assoc.)から入手可能な「ダイナミルVRP10/NM(Dynamil VRP 10/NM)」)を用いて塩化第二鉄及び塩酸の混合体を52℃(125°F)で2分間レジスト及びシートにスプレーする。標準苛性ストリッパーを用いてレジストを取り除く。

エッチング法の別の実施例においては、湿潤レジスト(例えば、マサチューセツ州マールボロ(Marlboroush, MA)在住のシップレイコーポレーション(Shipley Corporation)から入手可能な「シップレイ111S(Shipley 111S)」)をシートの片側又は両側に約20℃(70°F)で7.5μmの厚みに施し、そして、標準の態様で露出させる。次いで、適宜のエッチ液(例えば、塩化第二鉄)を

レジスト及びシートに49°C(120°F)でスプレーする。標準苛性ストリッパを用いてレジストを取り除く。

一般に、ブレード4は、孔があけられた後、シート6の表面48に対して約90°の角度をなしているが、それらブレード4は、角質層の穿通を容易ならしめ且つ該角質層への取付を容易ならしめる垂直の位置から前方に又は後方に任意の角度で配置することができる。一実施例(図9)において、ブレードは全て約1°と約89°度との間の角度、好ましくは、約10°から約60°の角度、より好ましくは、約20°から45°の角度で整合されていて、装置が皮膚に沿って且つ該皮膚に摺動されるのを容易にしている。角度の付されたブレードは2つの主な利点を有している。即ち、第1に、ブレードの穿通は、皮膚の弾性によって強く対抗されるものでない。何故なら、ブレードは、皮膚を垂直に押圧するの

とは違って皮膚に平行に滑り入るからである。第2に、角度の付されたブレードは、皮膚のいずれかの運動がブレードを取り外しそうもないで、該皮膚に装置を係留するよう作用する。加えて、さかとげ、開口部等のごとき他の係留用素子を、角度の付されたブレードと一緒に用いて装置の係留を更に高めることができる。

一実施例(図29)においては、装置の係留は、接着剤で各ブレード4の表面82及びシート6の表面48にコーティングを施すことにより達成される。この実施例を作り出す1つの方法は、矢印84により示されている方向に沿って装置2に接着剤をスプレーすることを有している。この実施例においては、薬剤は開口部8を自由に通り、且つ、接着剤により邪魔されない各ブレードの表面86に沿って自由に通る。ブレード表面82にではなく、表面48だけに接着剤を施すことも可能である。このことは、例えば、ブレード82の軸線に平行な方向に接着剤をスプレーすることにより該ブレード82に穴を開けた後、表面48上に接着剤を塗布することによりなすことができる。装置を係留するために、ブレード表面82だけに、シート6の表面48ではなく、接着剤を塗布することは更に可能である。しかしながら、この最後の設計はいちばん好ましくない接着係留用手段である。

シート及びブレードは、ガラス、セラミックス、剛体ポリマー、金属及び金属合金のごときブレードを作るのに充分な強度と製造可能性とを有している材料から作ることができる。金属及び金属合金の例は、といつてもこれらに限定されるわけではないが、ステンレス鋼、鉄、鋼、スズ、亜鉛、銅、プラチナ、アルミニウム、ゲルマニウム、ニッケル、ジルコニウム、チタン、及び、ニッケル、モリブデン、クロムからなるチタン合金、ニッケル、金、ロジウム、イリジウム、チタン、プラチナ等でメッキされた金属を含んでいる。ガラスの例は、ニューヨーク州コーニング (Corning) のコーニングから入手可能な「フォトセラム (Photo ceram)」のごとき結晶化ガラスを含んでいる。剛体ポリマーの例は、といつてもこれらに限定されるわけではないが、ポリスチレン、ポリメチル・メタクリレート、ポリプロピレン、ポリエチレン、「ベークライト」、セルロースアセテート、エチルセルロース、スチレン／アクリロニトリル共重合体、スチレン

／ブタジエン共重合体、アクリロニトリル／ブタジエン／スチレン (A B S) 共重合体、ポリビニルクロライド、及び、ポリアクリレート及びポリメタクリレートを含むアクリル酸ポリマーを含んでいる。

非常に密なパターンはユニットセルで作り出すことができ、ユニットセルは、図3に示されているごとく、幅Aと長さBとを有している。一実施例（図示せず）においては、パターンは以下の特性、即ち、0. 63mm×3. 8mmのユニットセル面積；ユニットセルにおけるカットの線状の長さかほぼ15mmに等しいこと；及び平方センチメートル当たりのオープン皮膚長さが625mmであることを有している。

本発明のマイクロブレードは、皮膚の表面に細長い、薄いマイクロカット（言い換えれば、スリット）を作っている。何故なら、ブレードは（それらの幅及び長さに相対して）わずかな厚みを有していて、その結果として、皮膚中のブレード部分に対して最小のブレード断面積となるからである。マイクロブレード4の幾何学形状は、結果として、皮膚中への最大ブレード表面積を備えた、皮膚中への最小ブレード体積となる。本発明の利点は、といつてもこれらに限定されるわけではないが、（1）薄いブレード幾何形状により、ブレードの所与の断面積に

対して最大の医薬品浸透面積が作り出されること；（2）皮膚におけるブレード材料の量が、従って、体積負荷が最小化されるが故に、最小の組織損傷が生じること、（3）傾斜の付された前縁（又は、等価の尖った形状）により、大きな浸透面積を維持しつつ堆積負荷又は組織損傷の量が更に最小化されること、（4）所与の体積負荷の場合、表面積が大きくなればなるほど、皮膚における摩擦保持力は大きくなること、及び、（5）所与の所望とされる浸透面積に対しては、より少ないブレードの必要性が存在し、それ故、各チップに作用する力は皮膚の穿通をより容易にするべくより高いことを含んでいる。

別の実施例（図10～図16）では、本発明では他の係留素子が用いられている。図10～図14に示された実施例では、とがった先68はブレード4のあるもの又は全ての側にエッティングが施されるとともに軽く穴があけられていて、図10及び図14に示されているごとく、ブレードの各々の平面から外側に突出している。とがった先に孔をあけた後、ブレードは再び孔あけされてそれらの実

質的に垂直の向きを再び得てもよい。ヒンジ72（図13）を用いて係留のためのさかとげの保持力を制御することができる。ヒンジにより、ブレードの寸法とは独立して、即ち、ブレードの寸法とは関係なく、保持力が作られるのが可能となる。何故なら、とがった先を曲げ又はそれに孔あけするのに必要とされる力はヒンジの形状又は寸法によりブレードの寸法とは無関係に設定されるからである。言い換えれば、力は板に対するとがった先の取り付け量によって作ることができ、その取付が大きくなればなる程、力は大きくなる。

とがった先はブレードのいずれの側から、必要に応じ、両側から突出していてもよい。各とがった先の形状は、図11及び図12に示されているごとく、三角形、四角形等のごとき様々な形状のうちのいずれでもあり得る。別の実施例では、穴あけに続いてブレードのあるものに、又は、該ブレードの全てにスリットをエッティングすることにより湾曲した突起70（図15及び図16）が作られる。とがった先及び湾曲した突起は互いに作用して以下に述べる態様と同様に皮膚に装置を係留する。

別の実施例においては別の係留素子が用いられている。図17～図19の実施例においては、ブレード4は付加的な開口部74を有しており、該付加的な開口部74は該ブレードを通して延在していて係留を高めている。穴又は他の線形開口部を形成する縁部はブレードを通してエッティングされている。又は、それに加えて、穴よりはむしろ多数の小さなピット（言い換えれば、凹み）をブレードの表面にエッティングすることができる。上述したごとく、皮膚組織の弾性の性質により、皮膚は開口部内に又はピット内に移動される。開口部を備えた実施例では、開口部を通して皮膚組織を治し且つ再接合されてはるかに大きな係留を与えてもよい。

更なる実施例（図20）においては、開口部8内の複数個のブレードは開口部8'内の別の複数個のブレードに対して90°で配備されていて、2方向での係留が得られるようになっている。言い換えれば、開口部8に関連されたブレード（図示せず）は装置2の縁部76に対して平行に指向されており、開口部8'に関連されたブレード（図示せず）は装置の縁部78に対して平行に指向されている。各開口部8に関連されたブレードは各開口部8'に関連されたブレードに対

していずれの角度でも指向させることができる。又は、各開口部内のブレードは開口部の垂直な側部に沿うことができる。同様の態様で、各開口部内のブレードは図21に示されているごとく鋸歯状にされたパターンをなして形成することができる。このパターンにより、ブレードは、該パターンの用いられたポンチの角度及びエッティングの角度βにより形成された互いに異なる制御可能な角度を有することが可能となる。

装置2の実施例のいずれのもののブレードの数及び開口部の数は、所望とされる流動レート、サンプルとして取られるべき又は放出されるべき薬剤又は用いられる放出装置又はサンプリング装置（言い換えれば、エレクトロトランスポート、受動、浸透、圧力被動等）及び当業者には自明であろう他のファクターに関連して可変である。一般に、単位面積当たりのブレードの数（言い換えれば、ブレード密度）が大きくなればなるほど、皮膚を通る薬剤の流動はより分布される。何故なら、皮膚を通してより多くの数の薬剤搬送通路が存在するからである。従

って、単位面積当たりのブレードの数が小さくなればなるほど、皮膚を通る薬剤の流動はより集中される。何故なら、より少ない数の通路が存在するからである。本発明は、少なくとも約10ブレード/cm²の、且つ、約1000ブレード/cm²よりも低いブレード密度を、好ましくは、少なくとも約600ブレード/cm²のブレード密度を、より好ましくは、少なくとも約800ブレード/cm²のブレード密度を有している。同様の態様で、薬剤が通過する単位面積当たりの開口部の数は、少なくとも約10開口部/cm²で、約1000開口部/cm²よりも低い。一実施例では、本発明は、体表面の約0.005から0.05cm²/cm²の、好ましくは、体表面の約0.01cm²/cm²の浸透面積を作り出している。

本発明の一実施例は、体表面を横切って電流を施すことに、即ち、「エレクトロトランスポート」に依存している。エレクトロトランスポートは、一般に、皮膚、粘膜、爪等のごとき体表面を通る益する薬剤、例えば、医薬品又は医薬品前駆物質の通過を指している。薬剤の輸送は、電気ポテンシャルの適用により引き起こされ又は強められており、その結果、薬剤を放出し、又は、薬剤の放出を強める電流の適用となり、又は、「逆」のエレクトロトランスポートに対しては、薬剤をサンプルとして取り、又は、該薬剤のサンプリングを高めている。体への

薬剤のエレクトロトランスポートは様々な態様で達成することができる。一つの幅広く用いられているエレクトロトランスポート法、即ち、イオントフォレーゼには充電されたイオンの電気的に誘発された輸送が伴う。電気浸透、即ち、充電されていない即ち中性に充電された分子（例えば、グルコースの経皮サンプリング）の経皮輸送に含まれるエレクトロトランスポート法の別の形式には、電界の影響の下で、膜を介する薬剤を備えた溶剤の移動が伴う。エレクトロポレーション、即ち、エレクトロトランスポートの尚別の形式には、電気パルス、高電圧パルスを膜に適用することにより形成される気孔を介しての薬剤の通過が伴う。多くの場合、これらの場合のうちの一つ以上は異なる範囲で同時に生じるかも知れない。従って、ここでは、用語「エレクトロトランスポート」には、薬剤が実際に輸送される特殊な機構に関係なく、少なくとも1つの充電された、又は、充電されていない薬剤、又は、その混合体の電気的に誘発された又は強められた輸

送を含むべくその最も広い、考えられ得る解釈が与えられている。

当業者には理解される通り、本発明はこれに関してどのようにも限定されていないのであるから、本発明は幅広い様々なエレクトロトランスポート医薬品放出システムに関連して用いることができる。エレクトロトランスポート医薬品放出システムの例に関しては、シーウエス (Theeuwes) その他への米国特許第5, 147, 296号、シーウエスその他への米国特許第5, 080, 646号、シーウエスその他への米国特許第5, 169, 382号、及び、ギヨリー (Gyory) その他への米国特許第5, 169, 383号を参照してもよい。

一般に、エレクトロトランスポート装置は少なくとも2つの電極を用いており、該少なくとも2つの電極は皮膚、爪、粘膜、又は、他の体表面のある部分に電気接触している。経皮薬剤放出の場合、一般に、二つの電極のうちの一方は「ドナー」又は「活性」電極のごとく呼ばれており、そして、薬剤が体に放出されるものである。経皮薬剤サンプリングの場合、二つの電極のうちの一方は「受容器」電極と呼ばれ、また、体から回収される際に薬剤（例えば、体検体）がその中に集められるものである。代表的には、第2の電極は「カウンター」又は「戻り」電極と名付けられており、また、体を通る電気回路を閉じるよう作用する。例えば、放出されるべき薬剤が陽イオン、言い換えれば、正に充電されたイオン

の場合、アノードは活性即ちドナー電極となり、一方、カソードは回路を完成させるよう作用する。又は、放出されるべき薬剤が陰イオンの場合、言い換えれば、負に充電されたイオンの場合、カソードはドナー電極である。サンプルとして取られるべき薬剤が陽イオンの場合、カソードは受容器電極となり、一方、アノードは回路を完成させるよう作用する。サンプルとして取られるべき薬剤が陰イオンである場合、アノードは受容器電極となり、一方、カソードは回路を完成させるよう作用する。サンプルとして取られるべき薬剤が実効電荷を有していない（例えば、グルコースの）場合、その時、アノード又はカソードのいずれか、又は、双方の電極は受容器電極として作用することができる。アノード及びカソードの双方は、陰イオン的及び陽イオン的薬剤の双方が同時に放出される場合、ドナー電極であり得る。一般に、エレクトロトランスポート放出システムは体に放

出されるべき薬剤の少なくとも1つの溜め又は源を必要としている。同様に、エレクトロトランスポートサンプリングシステムはサンプルとして取られるべき薬剤を回収するための少なくとも1つの溜めを必要としている。かような溜めの例は、ヤコブソン (Jacobson) その他に対する米国特許第4, 250, 878号に記載されているポーチ又は凹所を、ヤコブソンその他に対する米国特許第4, 141, 359号に記載されている多孔性のスポンジ又はパッドを、そして、ウェブスター (Webster) に対する米国特許第4, 383, 529号に記載されている予め形成されたゲル体を、とりわけ、含んでいる。かのような溜めは、例えば、体表面とカソード又はアノードとに電気的に接続され、また、それら体表面とカソード又はアノードとの間に位置決めされていて、薬剤放出の場合、1つ又はそれ以上の医薬品の固定された又は再生可能な源を提供する。加えて、代表的には、エレクトロトランスポートシステムも電力源、例えば、1つ又はそれ以上のバッテリーと、タイミング及び適用された電流の振幅及び／又は振動数を調整するよう設計された電気制御器とを有しており、従って、薬剤の放出／サンプリングの割合及びタイミングを調整している。この動力源構成部品は2つの電極に電気接続されている。任意のエレクトロトランスポート装置構成部品にはカウンタ溜め、接着性コーティング、絶縁用分離層、及び、割合制御用膜が含まれている。

図1及び図22～図25は、本発明に関連して用いることができる代表的なエ

レクトロトランスポート放出／サンプリング装置10を図示している。装置10は、上方ハウジング16と、回路板組立体18と、下方ハウジング20と、アノード電極22と、カソード電極24と、アノード溜め26と、カソード溜め28と、皮膚コンパチブル接着剤30とを有している。上方ハウジング16は横方向ウイング15を有しており、該横方向ウイング15は患者の皮膚上での保持装置10を助けている。プリント回路板組立体18は分離している構成部品40とバッテリー32とに結合されている集積回路19を有している。回路板組立体18は開口部13a及び13bを通っているポスト（図1には示されていない）によりハウジング16に取り付けられており、該ポストの端部は、回路板組立体18

をハウジング16に加熱でかしめるために加熱／溶融されている。下方ハウジング20は接着層30により上方ハウジング16に取り付けられており、該接着剤層30の上面34は、ウイング15の底面を含む上方ハウジング16及び下方ハウジング20の双方に接着されている。回路板組立体18の下側に（部分的に）示されているのはボタンセルバッテリー32である。他の形式のバッテリーも、必要に応じてパワー装置10に用いることができる。

一般に、装置10は、バッテリー32と、電子回路19、40と、電極22、24と、医薬品／受容器溜め26と、カウンター溜め28と、装置2とからなり、それらの全ては自蔵式ユニットに集積されている。回路板組立体18の出力（図1には示されていない）は、導電性接着ストリップ42、42'により、下方ハウジング20に形成されたくぼみ25、25'の開口部23、23'を介して電極24及び22に電気接觸している。翻って、電極22及び24は、医薬品溜め26及び28の頂部側44'、44に直接機械的に且つ電気的に接觸している。医薬品溜め28の底部側46は接着層30の開口部29を介して患者の皮膚に接觸している。医薬品溜め26の底部側46'は装置2の複数個の開口部8を介して患者の皮膚に接觸している。好ましくは、溜め26の製剤形態は粘性のあるゲルであり、該粘性のあるゲルは、ブレードが角質層を穿通する際、該溜め26が皮膚に直接接觸するように開口部8を充填している。溜めと皮膚との間の接觸により、それに沿って輸送されるべき薬剤のための通路が提供される。溜め26が、最初、皮膚に直接接觸していない場合、代表的には、汗は制限された区域内に溜

まり、溜26と皮膚との間に薬剤輸送用の通路を提供する。

任意には、装置10は、患者がエレクトロトランスポートにより医薬品の服用量を自己管理するのを、即ち、体の電界液を自分でサンプルとして取ることを可能にする特徴を有している。プッシュボタンスイッチ12を押すと、回路板組立体18の電子回路は、所定の長さの期間にわたり、所定のDC電流を電極／溜め22、26及び24、28に放出する。プッシュボタンスイッチ12は、在来の通り、装置10の頂部側に置かれており、また、衣類を介して容易に作動される

。好ましくは、短い時間間隔内に、例えば、3秒以内にプッシュボタンスイッチ12を二重に押すことは、装置を作動させるのに用いられ、それにより、装置10の不注意な作動の可能性を最小化している。好ましくは、例えば、「ビーパー(beeper)」からの音声音信号及び／又はリット(lit)となるLED14を介して、作動のオンセットの目視的及び／又は可聴音的確認をユーザーに装置は伝送する。薬剤は患者の皮膚、例えば、腕上の皮膚を通して、所定の期間にわたり、エレクトロトランスポートにより放出され／サンプルとして取られる。好ましくは、アノード電極22は銀でなり、好ましくは、カソード電極24は塩化銀でなっている。好ましくは、溜め26、28の双方は高分子ゲル材料でなっている。電極22、24及び溜め26、28は下方ハウジング20により保持されている。

治療薬剤（言い換えれば、医薬品）放出の場合、液体医薬品溶液又はサスペンションは溜め26及び28のうちの少なくとも一つに含まれている。ほぼ 1×10^{-4} Mから1.0M又はそれ以上の範囲の医薬品濃度を用いることができ、該範囲の下方部分の医薬品濃度が好ましい。

プッシュボタンスイッチ12、回路板組立体18上の電子回路、及び、バッテリー32は上方ハウジング16と下方ハウジング20との間に接着的に「密封」されている。好ましくは、上方ハウジング16はゴム、又は、別のエラストマー材料、例えば、射出成形可能なエチレン酢酸ビニルで構成されている。好ましくは、下方ハウジング20は、容易に成形されてくぼみ25、25'を形成するとともに容易に切断されて開口部23、23'を成形することができるプラスチック又はエラストマーシート材料（例えば、ポリエチレン）でなっている。好ましくは、組み立てられた装置10は水に対して耐性があり（言い換えれば、防しう

き性）であり、また、最も好ましくは、防水性である。システムは、体に容易に適合する薄い形を有しており、それにより、着用現場での、及び該着用現場のまわりでの移動の自由を可能にしている。溜め26及び28は、装置10の皮膚接触側に置かれており、また、充分に分離されていて、通常の取扱い及び使用中、偶然の電気ショートを阻止している。

装置10は、（上方接着側34及び体接触接着側36を有している）接着層30により患者の体表面（例えば、皮膚）に、また、上述した実施例のいかなるものの装置2に配備されている係留素子に接着されている。接着側36は、装置2及び溜め28が置かれているところを除いて、装置10の下側全体を覆っている。接着側36は、通常の使用者の活動中、装置10が体上の所定の場所に維持され、尚且つ、所定（例えば、24時間）の着用期間後、合理的な取り外しを許すのを確実にする接着特性を有している。上方接着側34は下方ハウジング20に接着しているとともに、電極及び溜めをハウジング凹み25、25'内に保持し、且つ、装置2を下方ハウジング20に、また、下方ハウジング20を上方ハウジング16に保持している。

医薬品放出又はサンプリング装置の一実施例において、使用されていない時、装置の保全性を維持するためのバンドカバー（図示せず）が装置10には存在している。使用時、バンドカバーは、装置が皮膚に適用される前に、該装置から取り去られる。

本発明の別の実施例では、受動経皮放出又はサンプリング装置が装置2とともに用いられている。受動経皮放出又はサンプリング装置の2つの例が図26及び図27に示されている。図26において、受動経皮放出装置88は薬剤を含んでいる溜め90を有している。好ましくは、該溜め90はそれに分散された薬剤を含んでいるマトリックスの形をしている。溜め90は、好ましくは、薬剤に対して不透過性である裏当て層92と割合制御用膜94との間にサンドイッチ状態にされている。図26において、溜め90は、その形状を維持するのに充分に粘性のあるゴムのようなポリマーのごとき材料で形成されている。より低い粘性材料を溜め90に用いた場合、水性ゲル、裏当て層92及び割合制御用膜94のごときものはそれらの周囲のまわりで一体にシールされて漏れを防止する。サンプリング形態では、溜め90は、最初、薬剤を含んでいない。膜94の下に置かれているのはマイクロブレードアレー装置2である。装置88は、部材2の周部のまわりの接触接着層96により、また、先に述べた実施例のいずれのものの係留素子により体表面に接着されている。任意には、接着層96は薬剤を含んでいて

もよい。剥すことのできる剥離ライナー（図示せず）は、通常、接着層96の露出された表面に沿って備えられており、また、装置10を体表面に適用する前に、取り外される。

又は、図27に示されているごとく、経皮治療用装置98を、可撓性接着上敷き100及び装置2に用いられている係留素子により体表面に取り付けてもかまわない。装置98は、好ましくは、それに分散された薬剤を含有しているマトリックスの形をした（放出形態用の）薬剤含有溜め90でなっている。サンプリング形態では、溜め90は、最初、薬剤を含有していない。不透過性の裏当て層102は溜め90の一面に隣接して備えられている。接着上敷き100は、装置2のために先に記載された実施例のいかなるものの係留素子と組み合わされて装置98を体表面に維持している。接着上敷き100は、装置98の残りの素子と一緒に作ることができ、又は、それらと別々に備えることができるようになっている。ある種の製剤形態でもったした場合、接着上敷き100は、図26に示された接触接着剤96に対するのが好ましいかもしれない。このことは、例えば、薬剤溜めが、接触接着層96の接着特性に悪影響を及ぼす（例えば、油性の表面活性剤透過エンハンサーのごとき）材料を含んでいる場合本当である。好ましくは、不透過性裏当て層102は溜め90よりもわずかに大きく、また、このようにして、該溜め90内の薬剤が上敷き100の接着剤と逆に作用するのを阻止している。任意には、装置88（図26）の膜94と同様の（図27では示されていない）割合制御膜は溜め90の皮膚／粘膜側に備えることができる。剥すことのできる剥離ライナー（図示せず）も、通常、装置98を備えており、また、該装置98を体表面に適用する直前に取り外される。

受動経皮装置のための製剤形態は水性又は非水性をベースにしたものであつてよい。製剤形態は、必要な流動で医薬品を放出するよう設計されている。代表的には、水性製剤形態はゲル化剤としてヒドロキシエチルセルロース

(hydroxyethylcellulose) 又はヒドロキシプロピルセルロース (hydroxypropyl cellulose) のごとき親水ポリマーの約1重量パーセントから約2重量パーセントと水とを有している。代表的な非水性ゲルはシリコン流体又は鉱油（石油）で

なっている。鉱油の石油をベースにしたゲルも、代表的には、コロイドシリコン二酸化物のごときゲル化剤の1から2重量%を含んでいる。

溜めマトリックスは放出される薬剤、何らかの付形剤（例えば、流動エンハンサー、炎症阻止薬剤）及び／又は何らかの担体と両立可能であるべきである。水性をベースにしたシステムを用いる場合、好ましくは、溜めマトリックスは、例えば、ヒドロゲルのごとき親水ポリマーである。非水性をベースにしたシステムを用いる場合、好ましくは、溜めマトリックスは、疎水ポリマーでなっている。適宜のポリマーマトリックスは、経皮薬剤放出業界ではよく知られている。

一定の医薬品放出割合を望む場合、該医薬品は飽和を越える濃度でマトリックス又はキャリア内に存在しており、余分な量はシステムの医薬品放出期間の所望とされる長さの関数である。しかし、医薬品は、この発明から逸脱することなく、飽和よりも下のレベルで存在していてもよい。

医薬品に加えて、マトリックス又はキャリアも、染料、顔料、不活性フィラー、透過エンハンサー、付形剤、及び、業界では知られている薬学製品又は経皮装置の他の在来の構成要素を含んでいてもよい。

一般に、溜めに存在している医薬品の量及び該溜めの寸法は非限定的なものであり、また、解放された形態では、医薬品生理的又は薬理学的な局部的な又はシステムティックな効果をもたらすのに有効である医薬品の量に等しいか、又は、その量よりも大きな量である。

薬剤が放出され又はサンプルとして取られる好適形態は、一般に、用いられるべき放出又はサンプリングシステムの、又は、その逆の形式を決定する。即ち、エレクトロトランスポートにより薬剤を放出し、又は、サンプルとして取る電気的に動力の付されたシステム又は拡散によって薬剤を放出し、又は、サンプルとして取る「受動」システムの選定は、薬剤の形態によって概ね決定される。例えば、受動放出システムでもつてした場合、好ましくは、水可溶性塩の形をしたものよりもむしろ自由なベースの又は酸性形態のいずれかをなして薬剤が放出され

ることが一般に認められていた。他方、エレクトロトランスポート放出装置でもつてした場合、認められていることだが、好ましくは、医薬品はイオン化される

べきであり、また、医薬品塩は水に可溶性であるべきである。一般に信じられていることだが、不活性の皮膚を通る受動及びエレクトロトランスポートされた医薬品経皮放出のための通路は異なっており、受動放出は皮膚の液体区域（言い換えれば、疎水区域）を介して生じ、エレクトロトランスポート放出は髪の毛の卵胞及び汗腺に関連されたものごとき親水性通路又は気孔を介して生じる。穿孔された皮膚の場合には、角質層に穿孔するマイクロブレードにより作り出されるマイクロスリットを介してのかなりの受動流動が存在する。受動放出のための医薬品は、一般に、疎水性であり、言い換えれば、自由なベース形態をしており、それに対し、エレクトロトランスポート放出のための医薬品の好適形態は親水性であり、例えば、水可溶性塩の形である。溶剤により担持される接続流れにより医薬品を送出し、又は、サンプルとして取る浸透及び圧力被動システムに対しては、好ましくは、医薬品は担持溶剤の充分な可溶性を有している。当業者には理解される通り、本発明は、これに関して特定の装置に制限されるわけではないので、幅広い様々な浸透放出又はサンプリングシステムに関連して用いることができる。本発明で使用のために利用可能な浸透装置は、例えば、エッケンホフ (Eckenhoff) に対する米国特許第4, 340, 480号、シイーウェス (Theeuwes) その他に対する米国特許第4, 655, 766号、及び、エッケンホフに対する米国特許第4, 753, 651号に開示されている。

この発明は、皮膚を含む体表面及び膜を通して通常放出される広いクラスの医薬品のいずれにおける医薬品の放出に関連しての有用性を有している。一般に、このことは、といつてもこれに限定されるわけではないが、抗生物質及び抗ウイルス性の薬剤のごとき抗伝染性物質、フェンタニル、サフエンタニル (sufentanil) 、ブレノルフィン、及び、鎮痛剤組み合わせ体を含む鎮痛剤、麻酔剤、食欲不振剤、関節炎治療薬、テルブタリンのごとき抗嘔息薬剤、抗痙攣薬、抗うつ薬、経口血糖降下薬剤、止痢薬、抗ヒスタミン剤、抗炎症薬、抗片頭痛製剤、アンチミグレイン (antimigraine) 調剤、スコポラミ及びオンドンセトロン (ondansetron) のごときアンチモーション (antimotion) 病気調剤、ア

ンチナウシート (antinauseant) 、アンチネオプラスチック、パーキンソン病

医薬品、止痒剤、神経安定薬、解熱剤、鎮痙剤、胃腸及び尿抗コリン作動性薬を含む鎮痙剤、交感神経刺激性剤、キサンチン誘導体、ドブタミン及びリドドリンのようなベータアゴニスト、ベータブロッカー、ニフェジピンのごときカルシウム拮抗薬を含む心臓・血管系の薬剤、アンティアリスミック (antiarrhythmic) 、アテノロールのごとき抗高血薬、一般の冠状動脈末梢及び脳の中核神経系興奮剤を含むラニチジン、利尿剤、血管拡張剤のごときACE抑制剤、咳及び風邪調剤、デコンゲスタン (decongestant) 、特殊症状薬、副甲状腺ホルモンのごとき、ホルモン、ビスホスホリエーテ (bisphosphonate) 、催眠薬、免疫抑制剤、筋弛緩薬、副交感神経麻痺剤、副交感神経作用薬、プロスタグランジン、覚醒薬、鎮痛剤及び精神安定剤のような嘔息治療医薬品を含んでいる主要な治療区域の全てにおける医薬品を含んでいる。自然に生じ、化学的に合成され、又は、組変え的に作り出されようとも、タンパク質、ペプチド及びそれの断片部のエレクトロトランスポートの放出の結果として生ずる増感を減少させ、又は、阻止することに関連して本発明は、また、有用である。本発明は、オリゴヌクレオチド医薬品、ポリヌクレオチド医薬品、及び、遺伝子を含むヌクレオチド医薬品の放出に関連して、付加的に、用いることができる。

本発明は、皮膚のごとき体表面を通してのペプチド、ポリペプチド、タンパク質、ヌクレオチド医薬品、及び、他のかのような種の放出に特定の有用性を有している。代表的には、これらの物質は少なくとも約300ダルトンの分子重量を有しており、より代表的には、少なくとも約300から40,000ダルトンの分子重量を有している。この寸法範囲におけるペプチド及びタンパク質の特定の例は、限定するものではないが、LHRH、ゴセレリン (goserelin) 、ブセレリン (buserelin) 、ゴナドレリン、ナファレリン (napharelin) 及びルプロライド (leuprolide) のごときLHRHアナログ、GHRH、GHRF、インシュリントロピシン (insultropin) 、カルシトニン、オクトレオタイド (octreotide) 、エンドルフィン、TRH、NT-36 (化学名: N-[[(s)-4-オクソ-2-アゼチディニル]カーボニル]-L-ヒステデル-L-プロリニアミド (N-[[(s)-4-oxo-2-azetidinyl] carbonyl]-L-

-histidyl-L-prolinamide)、リプレシン (liprecin)、脳下垂体ホルモン (例えば、HGH、HMG、デスマプロレシニアセタート等)、卵胞ルテオイド (follicle luteoids)、 α ANF、グロースファクターリリースファクター (GFRF) のごときグロースファクター、 β MSH、GH、ソマトスタチン、ブラジキニン、ソマトトロピン、血小板誘発グロースファクター、アスパラギナーゼ、硫酸塩ブレオマイシン、キモパパイン (chymopapain)、コレシストキニン、絨毛性性線刺激ホルモン、コルチコトロピン (ACTH)、エリスロポエチノン、エポプロステノール (epoprostenol) (血小板凝集抑制剤)、グルカゴン、HCG、ヒルログ (hirulog)、ヒアルロニダーゼ、インターフェロン、インターロイキン、メノトロピン (menotropins) (ウロフォリトロピン (urofollitropin) (FHS) 及びLH)、オキシトシン、ストレプトキナーゼ、組織プラスミノゲン活性化剤、ウロキナーゼ、バソプレシン、デスマプロレシン、ACTHアナログ、ANP、ANP間隙抑制剤、アンギオテンシンII拮抗筋、抗利尿ホルモンアゴニスト (agonist)、ブラジキニン拮抗筋、セレダーゼ (ceredase)、CSPGs、カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP)、エンケファリン、FAB断片部、IgEペプチドサプレッサ、IGF-1、神経組織栄養ファクター、コロニー刺激ファクター、副甲状腺ホルモン及びさかとげニスト、副甲状腺ホルモン拮抗筋、プロスタグラニン拮抗筋、ペンチゲタイド (pentigetide)、タンパク質C、タンパク質S、レニン抑制剤、サイモシン α -1、血栓溶解剤、TNF、ワクチン、バソプレシン拮抗筋アナログ、 α -1アンチトリプシン (組換型) 及びTGF-ベータを含んでいる。

上述したごとく、本発明の装置2は、リバースイオントフォレーゼ、浸透、受動拡散、微音泳動及び吸引 (言い換えれば、負圧) を含む、といつてもこれらに限定されるわけではないが、既知のサンプリング装置と一緒に用いることもできる。図28は、装置2のための先に述べた実施例のいかなるものと組み合わせた浸透サンプリング装置104を示している。浸透サンプリング装置は、これらに限定されるものではないが、グルコース、体電界液、アルコール、血液ガス、乱用医薬品のごとき違法な物質を広く含む体表面を通しての様々な薬剤 (例えば、体検体、合法の及び違法の医薬品) のいずれかをサンプルとして取るのに用いる

ことができる。浸透サンプリング装置104は、可撓性接着上敷き100及び装置2の係留素子により体表面に取り付けられている。装置104は、半透過膜又は浸透膜94と任意の薬剤感知用素子108との間に置かれた塩層106からなっている。任意の薬剤感知用素子は、様々な化学的に反応性のセンサー及びインジケータ、例えば、グルコース試験に関連せしめられた色指示用テスト帯状体のいずれかであり得る。接着上敷き100はインジケータの面積内に切り欠き又は透明窓を有することができて該インジケータを容易に目視することができるようになっている。代替実施例では、薬剤感知用素子は、装置2と塩の層との間に置くことができる。

以下の例は本発明の単なる例示であり、本発明の範囲をどのようにも限定しているものと考えるべきでない。何故なら、この例及びそれの他の等価物は、当業者には、また、この開示内容、図面及び添付請求項に照らして明かであるからである。

例

本デザインの効果を、毛のないモルモットの皮膚抵抗について評価した。2平方センチメートルのブレードアレーを5平方センチメートルのECG電極に適用した。次いで、ブレードアレーと電極とを動物の皮膚に適用した。動物の皮膚に電極を適用した後、2分間抵抗測定を行った。皮膚へのブレードの穿通が生じたことを示す抵抗の減少を認めた。

毛のないモルモットにおけるデキヤペプタイド(decapeptide)のエレクトロトランスポートの流動についてその効果に関し装置を評価した。以下のものはその装置の明細であり、装置は、各開口部に対して 0.22 mm^2 の開口面積に結果としてなる $860\text{ }\mu\text{m} \times 250\text{ }\mu\text{m}$ の矩形の各長い方の側部に3つ、計6個のブレードを有する複数個の矩形開口部を有しているシートでなっていた。各組の3つのブレードは、対向する組のブレードとして矩形の反対側の端部のところで出発していた。ブレードの全ては長さ約 $200\text{ }\mu\text{m}$ であった。6個のブレード全ては傾斜の付された前縁を有しており、また、各端部でのブレードには、その上、さかとげが付されていた。グループをなす6個のブレードを、シート上で各列に10グループの状態でわずかにオフセットされた2列をなして配備した。各装

置

は、8対のオフセットされた列で、即ち、合計960ブレードの場合、6個のブレードの160グループでエッチングが行われ且つ穴があけられた厚さ $25\mu\text{m}$ ステンレス鋼の 2cm^2 の片体であった。 cm^2 当たり240ブレードで、且つ、 cm^2 当たり40ポイド(空隙)の面積であった。

調査研究のため、1つのコンパートメントエレクトロトランスポートシステムを用いた。該エレクトロトランスポートシステムは、pH 7.5でデキヤペプタイド緩衝された2ミリモル、10%のコレステラミン塩化物、及び、3%のヒドロキシエチルセルロースを含んでいるドナーアノードコンパートメント及びダルベルコ(Dulbecco)磷酸塩で緩衝された塩浸透ゲルを含有しているカソードコンパートメントからなっていた。システムにゲルを負荷した後、エレクトロトランスポートシステムの接着発泡体底部から剥離ライナーを取り去った。マイクロブレードがゲルから離れる方向に面した状態で、ドナーゲルを含む1.6cmの直径の穴上に注意深く装置を適用した。次いで、軽く麻酔のかけられた毛のないモルモットの皮膚上にエレクトロトランスポートシステムを置いた。同時に、技術者の親指でシステムの底側を押しつつ、穏やかな下向きの圧力を用いて動物の背にシステムを適用した。(親指は、装置のマイクロブレードに接した皮膚の底側に、ある上方の圧力が直接適用されるのを可能にするロール状の動物の皮膚をトラップした)。2分後、電流及び抵抗測定を観察し、且つ、記録した。エレクトロトランスポートシステムはベトラップ(Vetrap)で包まれていたし、また、動物はエレクトロトランスポートの間(5時間及び24時間)彼らのゲージに戻された。このペプチドの尿排泄を測定することによりデキヤペプタイド流動を評価した。デキヤペプタイド流動に対する装置の穩当な効果のみを輸送の最初の5時間において観察した。5時間と24時間との間、通常のエレクトロトランスポート装置のエレクトロトランスポート流動は、たぶん通路の崩壊の故に、又は、たぶん通路内のペプチドの集合により、かなり低下した(5時間と24時間との間の流動の低下は再生可能であった)。ブレードアレー装置の使用により、この流動の低下は完全に阻止され、その結果、24時間の輸送期間にわたって、デキヤ

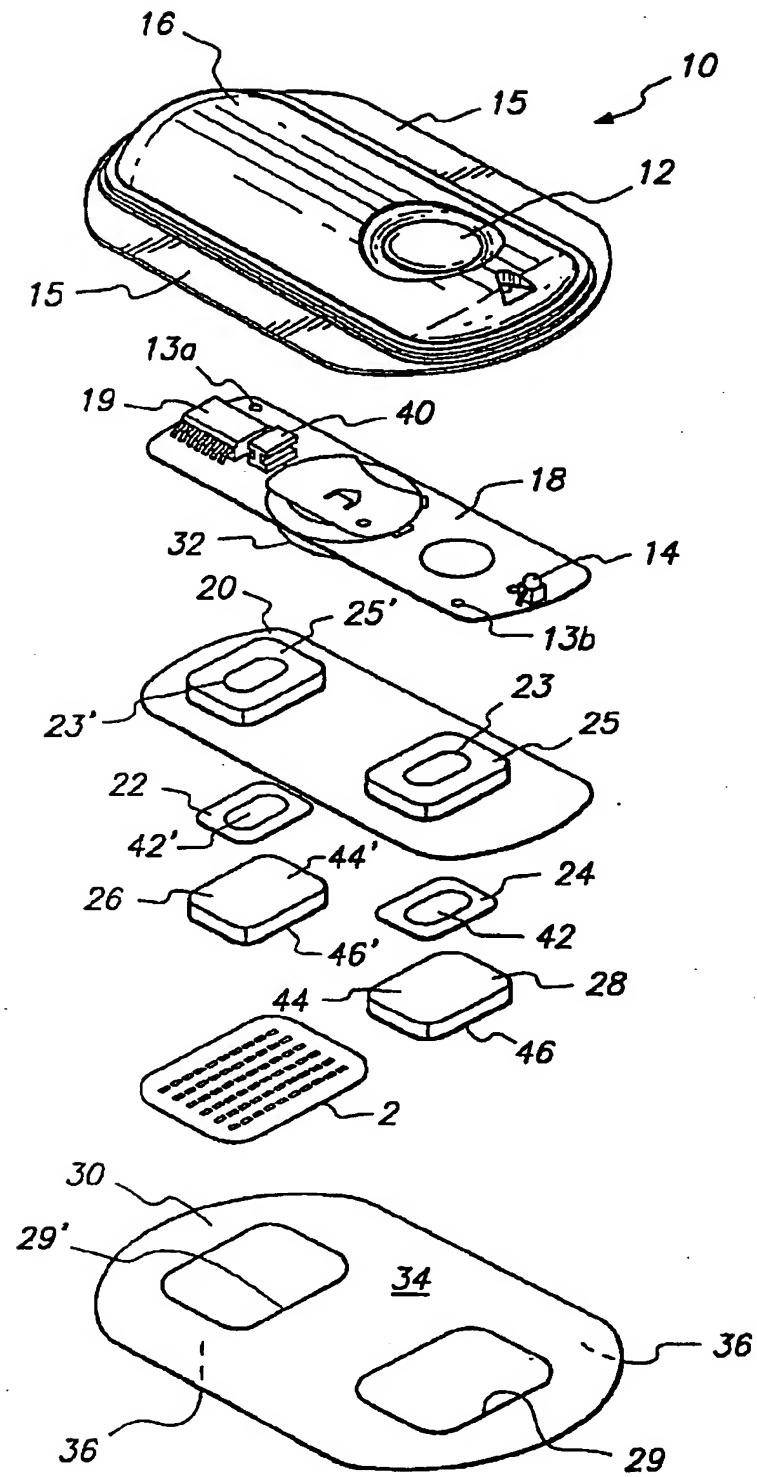
ペプタイド流動の、全体として、10倍の増加になった。

本発明を、好適な特定の実施例に関連して述べたけれども、理解される通り、

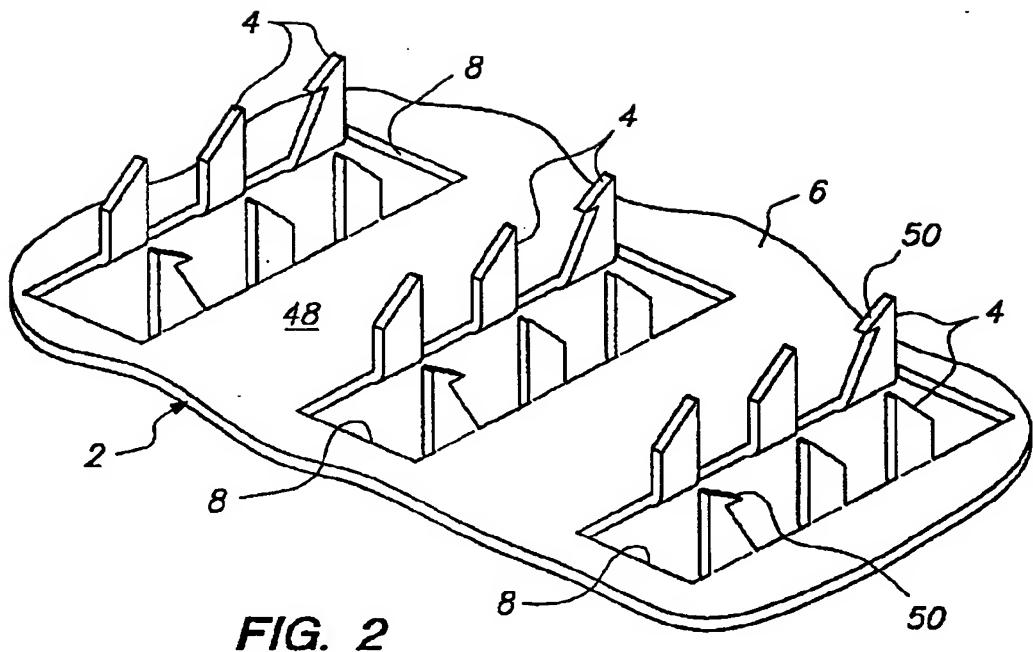
前述した記載並びに例は本発明を例示するように意図されていて本発明の範囲を限定するようには意図されていない。本発明の範囲内の他の局面、利点及び変形は、本発明が関係する当業者には明らかである。

【図1】

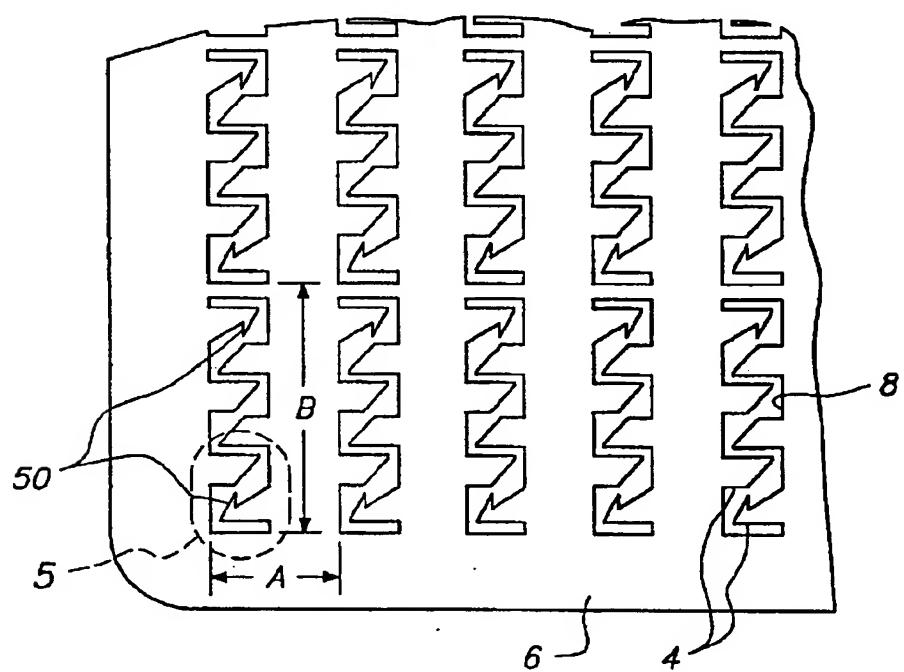
FIG. 1



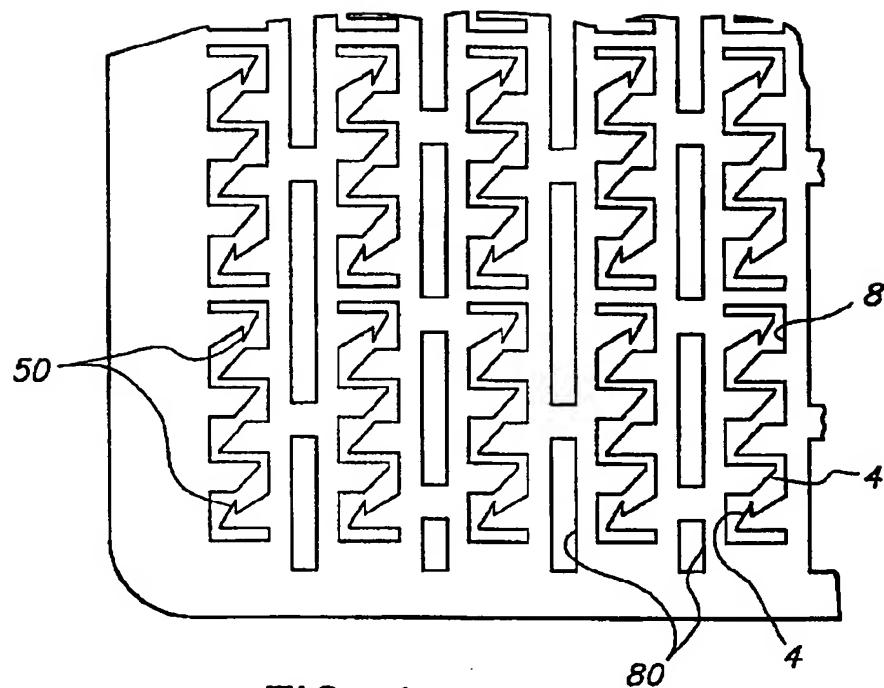
【図2】



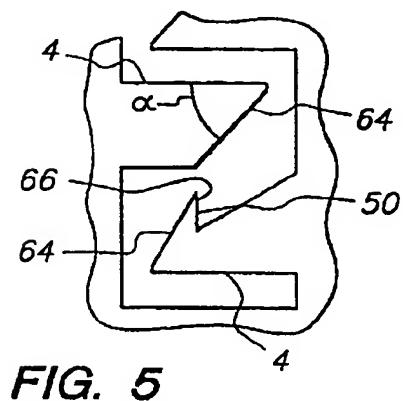
【図3】



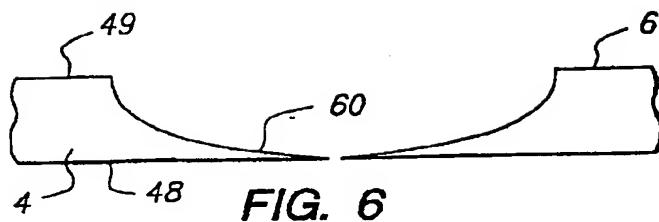
【図4】



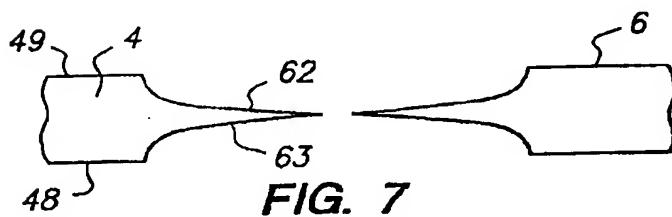
【図5】



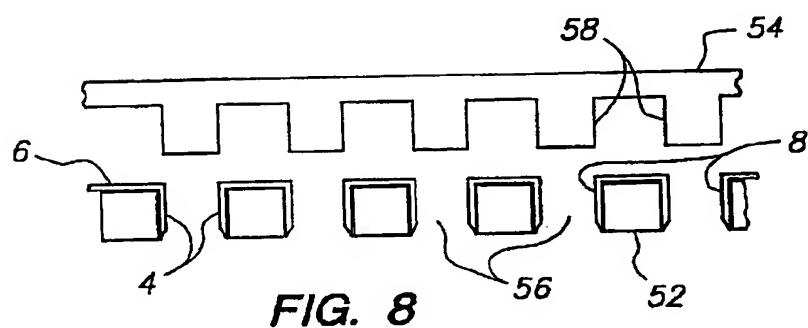
【図6】



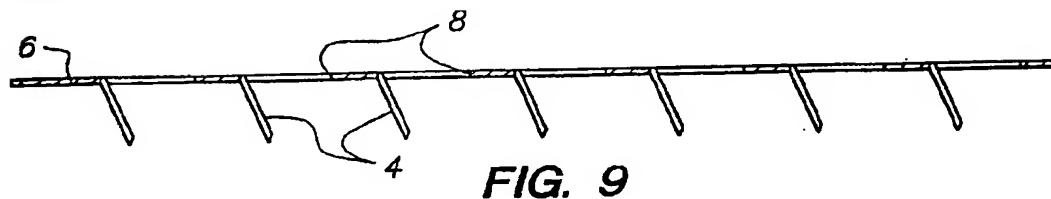
【図7】



【図8】



【図9】



【図10】

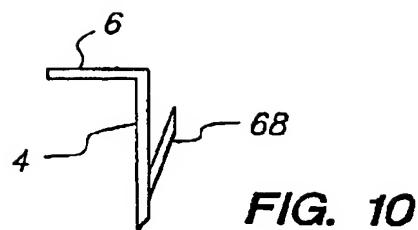


FIG. 10

【図11】

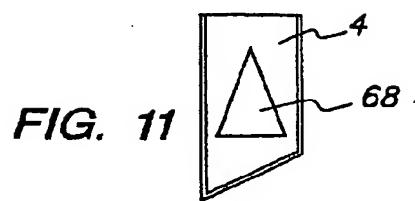


FIG. 11

【図12】

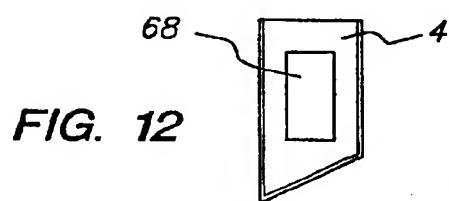


FIG. 12

【図13】

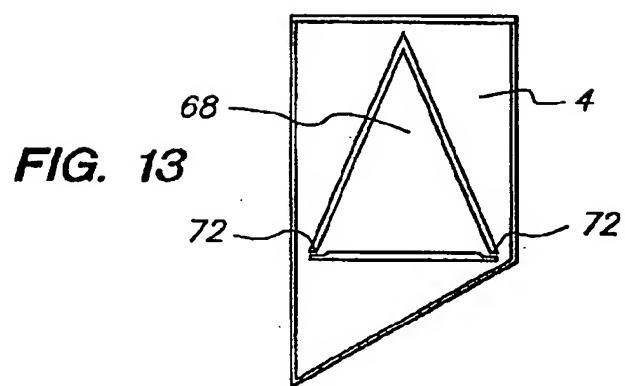
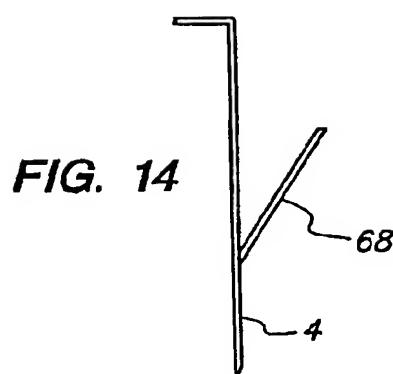
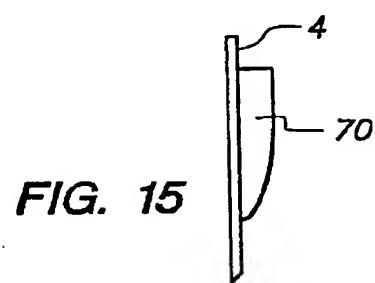


FIG. 13

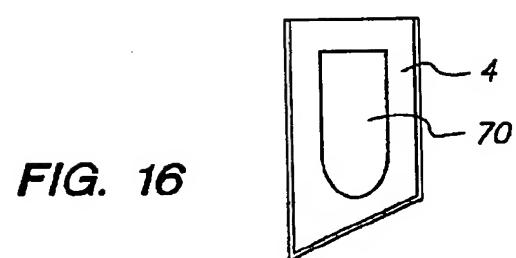
【図14】



【図15】



【図16】



【図17】

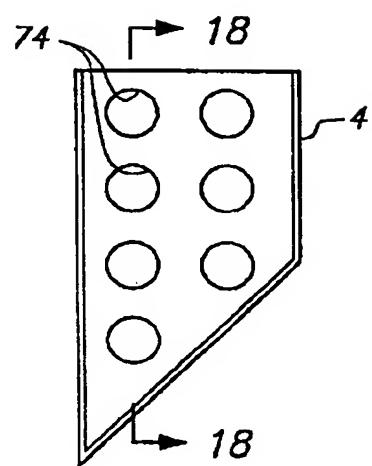


FIG. 17

【図18】

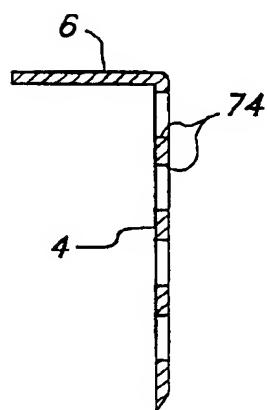


FIG. 18

【図19】

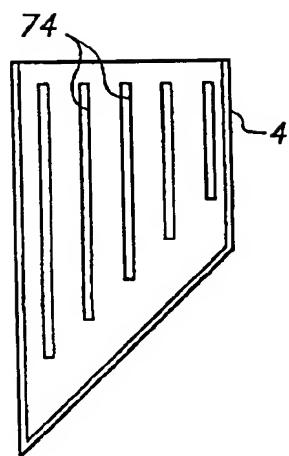


FIG. 19

【図20】

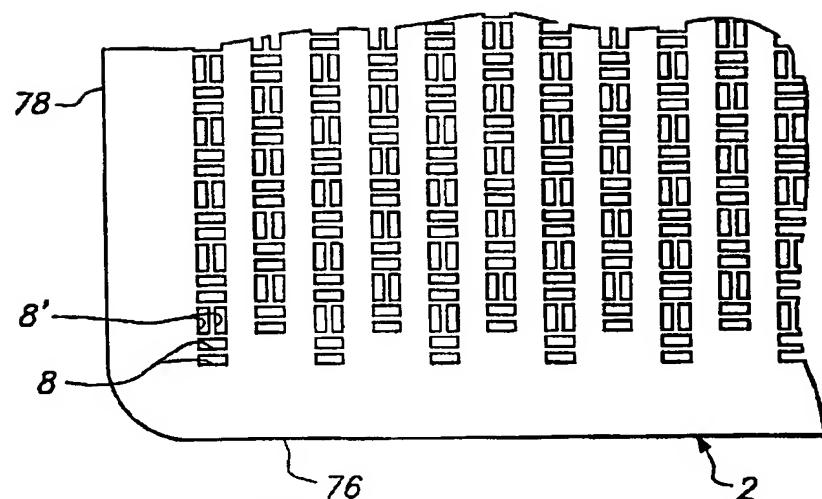


FIG. 20

【図21】

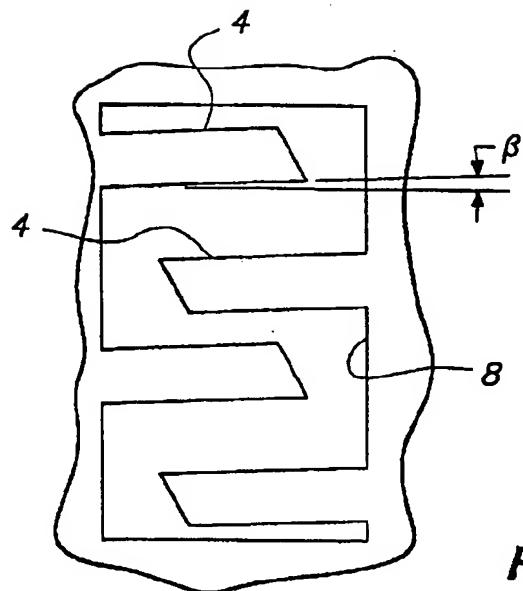


FIG. 21

【図22】

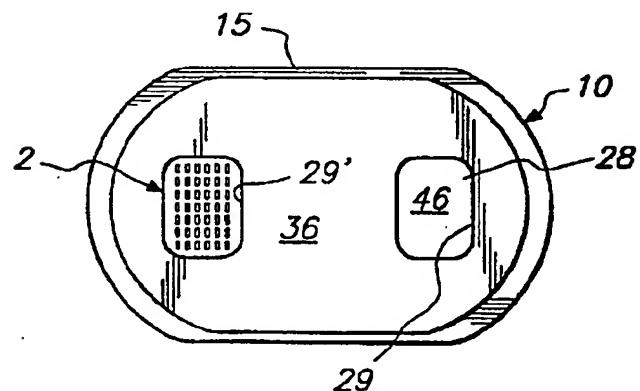


FIG. 22

【図23】

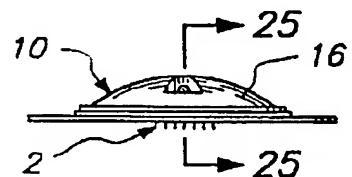


FIG. 23

【図24】

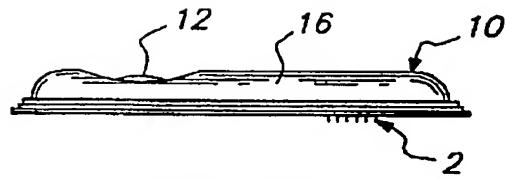


FIG. 24

【図25】

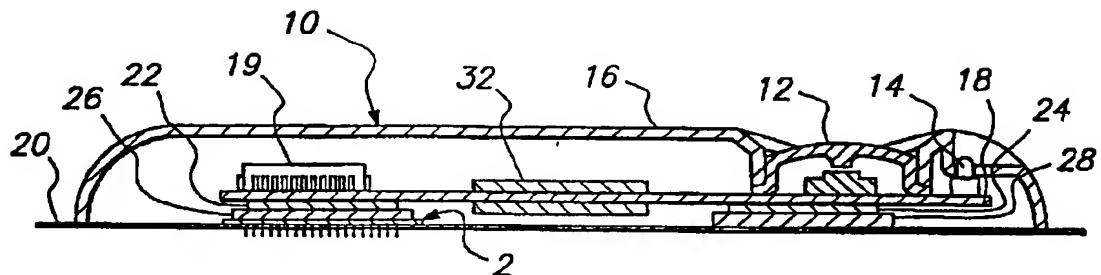


FIG. 25

【図26】

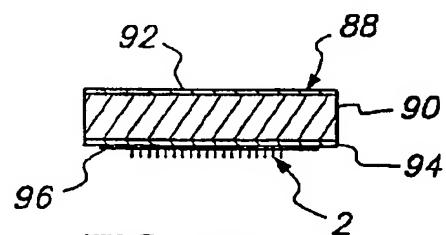


FIG. 26

【図27】

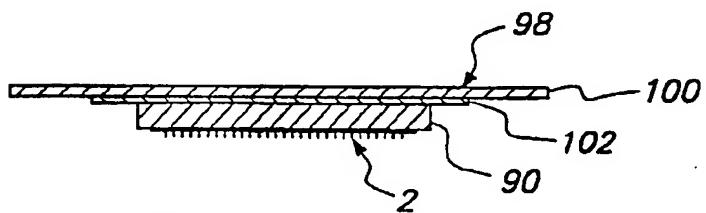


FIG. 27

【図28】

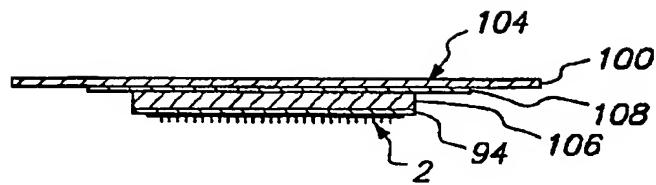


FIG. 28

【図29】

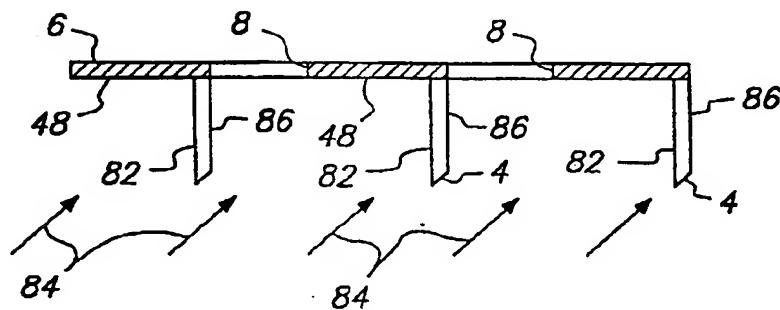


FIG. 29

【手続補正書】特許法第184条の8第1項

【提出日】平成10年6月18日(1998.6.18)

【補正内容】

てもよい。1つの広く用いられているエレクトロトランスポート方法、即ち、イオントフォレーゼには、充電されたイオンの電気的に引き起こされる輸送が伴う。エレクトロトランスポート方法の別の形式である電気浸透には、電界の影響の下で薬剤を備えた溶媒の膜を通しての移動が伴う。エレクトロトランスポートの尚別の形式であるエレクトロポレーション(electroporation)には、膜に高電圧電気パルスを適用することにより形成される気孔を通る薬剤の通過が伴う。多くの場合、これらの方法の1つ以上が異なる範囲で同時に生じてもかまわない。一般に、エレクトロトランスポート放出は、受動的な又は非電気的に援助された経皮放出に対して、薬剤の放出、特にペプチド放出割合を増加している。しかし、経皮放出中の経皮放出割合の更なる増加及びポリペプチドの分解の減少は大いに望ましい。

薬剤経皮放出割合を増加させる1つの方法には、益する薬剤で皮膚を処理することが、又は、該益する薬剤で皮膚透過エンハンサーと共に放出することが伴う。用語「透過エンハンサー」は、薬剤が放出される体表面に施される際、そのエレクトロトランスポート流動を強める物質を述べるべきここでは広く用いられている。該機構には、薬剤の通過に対する体表面の電気抵抗の低下、体表面の透過性の増加、体表面を通る親水性通路の生成、及び／又は、エレクトロトランスポート中の薬剤の分解(言い換えば、皮膚酵素による分解)の減少が含まれるかも知れない。

グロス(Gross)その他に発行された米国特許第5,279,544号、リー(Lee)その他に発行された米国特許第5,250,023号、ガーステル(Gerstel)その他に発行された米国特許第3,964,482号及び1996年6月13日発行のWO96/17648のような経皮流動を高める多くの機械的試みが存在している。ガーステル及びWO96/17648は皮膚の外層を穿孔することに他の形状を使用することを開示しているが、一般に、これらの装置は筒状又は円筒状の構造体を利用している。これらの装置の各々は、製造への挑戦、皮

膚への構造体の制限された機械的取り付け、及び／又は、皮膚の所望とされない炎症を与えていた。

述べたごとく、経皮流動を高めるために様々な化学薬品及び機械的手段が調査

請求の範囲

1. 体表面の角質層に穿孔して、薬剤を導入することができ、又は、薬剤を回収することができる通路を形成するための装置（2）が少なくとも1つの開口部（8）を有したシート（6）と、それから下方に延出している複数個のブレード（4）とを有した装置において、

複数個のブレードの少なくとも一つは、前記装置（2）を前記体表面に係留するためのアンカー（50、68、74、82）を有しており、シート（6）と複数個のブレード（4）が薬剤の通過に対して実質的に不透過性であることを特徴とする装置。

2. 請求項1の装置において、シート（6）は複数個の開口部（8）を有し、前記複数の開口部（8）のうちの少なくとも一つは、その周囲に沿って置かれた複数個のブレード（4）を有している装置。

3. 請求項1の装置において、前記アンカーは：

(i) 少なくとも1つのブレード（4）から外に延在している突起（68）と；

(i i) さかとげ（50）と；

(i i i) 少なくとも1つのブレード（4）を通って延在している少なくとも1つの開口部（74）と；

(i v) 前記シート（6）の体接触面（48）上で、且つ、前記複数個のブレード（4）のうちの少なくとも1つの少なくとも一面（82）上の接着剤と；

(v) 前記ブレード（4）の各々は軸線を有しており、該ブレード（4）は、該ブレードの軸線が実質的に平行をなし、且つ、該軸線が前記シート（6）に相対して約1°から約89°の角度を形成するよう指向されていること；

(v i) 前記複数個のブレード（4）の各々1つが基本的に平面を画定しており、また、該複数個のブレードの残りの部分に対して約90°の角度で指向され

ている該複数個のブレードの一部分を前記アンカーが有していることと；

(v i i) 前記複数個のブレード(4)の各々1つが基本的に平面を画定しており、また、該複数個のブレード(4)の残りの部分に対して約1°から約8

9°の範囲内の角度で指向されている該複数個のブレード(4)の一部分を前記アンカーが有していることと；

からなるグループより選定されている装置。

4. 請求項3の装置において、前記突起(68)は、前記少なくとも1つのブレード(4)により画定されている平面から外に延在している装置。

5. 請求項4の装置において、前記突起(68)はとがった先(4)である装置。

6. 請求項3の装置において、前記突起は前記少なくとも1つのブレードの縁部と一体をなしているとともに該少なくとも1つのブレードにより画定されている平面内にある装置。

7. 請求項1の装置にして、前記穿孔用装置(2)に接続され且つ前記開口部(8)を介して治療薬剤を前記体表面に放出するよう位置決めされた治療薬剤放出装置(10、88、98、104)を更に有しており、該薬剤放出装置(10、88、98、104)は、エレクトロトランスポート装置(10)、受動拡散装置(88、98)、浸透装置(104)、及び、圧力被動装置からなるグループより選定されている装置。

8. 請求項7の装置において、前記薬剤はポリペプチド又はタンパク質を有している装置。

9. 請求項1の装置にして、前記穿孔用装置に接続され且つ前記開口部(8)を介して物質を前記体表面から物質をサンプルとして取るよう位置決めされたサンプリング装置(10、88、98、104)を更に有しており、該サンプリング装置は、リバースエレクトロトランスポート装置(10)、受動拡散装置(88、98)、浸透装置(104)、及び、負圧被動装置からなるグループより選定されている装置。

10. 請求項9の装置において、前記サンプルとして取られる物質は体電界液

、違法の医薬品及びグルコースからなるグループより選定されている装置。

11. 請求項1の装置において、前記複数個のブレード(4)の一部分は前記シート(6)を介して開口部(8)の周囲に沿って置かれている装置。

12. 請求項1の装置にして、前記複数個の開口部(8)間に離隔されたシート(6)を介する複数個の第2の開口部(80)を更に有している装置。

13. 請求項1の装置において、前記装置は約600ブレード/cm²から約1000ブレード/cm²を有している装置。

14. 請求項1の装置において、前記装置は少なくとも約800ブレード/cm²を有している装置。

15. 請求項1の装置において、前記複数個のブレード(4)の少なくとも一部は、前記体表面の前記角質層に、少なくとも約25μmの深さまで穿孔するのに充分な長さを有している装置。

16. 請求項1の装置において、前記複数個のブレード(4)の各々は前記シート(6)に対してほぼ垂直に指向されている装置。

17. 請求項1の装置において、前記複数個のブレード(4)の各々は前記シート(6)に対して約1°から約89°の範囲内の角度で指向されている装置。

18. 請求項1の装置において、前記複数個のブレード(4)の各々は前記シート(6)に対して約10°から約60°の範囲内の角度で指向されている装置。

19. 請求項1の装置において、前記複数個のブレード(4)の少なくとも一部は、約7μmから約100μmの範囲内の厚みを有している装置。

20. 請求項1の装置において、前記複数個のブレード(4)の少なくとも一部は、約25μmから約50μmの範囲内の厚みを有している装置。

21. 請求項1の装置において、前記複数個のブレード(4)は金属及び金属合金、ガラス、セラミックス、及び、剛体ポリマーからなるグループより選定された材料でなっている装置。

22. 請求項1の装置において、前記複数個のブレード(4)は光エッチングされた金属である装置。

23. 請求項1の装置において、前記複数個のブレード(4)は前記シート(6)よりも薄い装置。

24. 体表面の角質層に穿孔するための装置(2)を作り出すための方法にして、該方法は、

シート(6)の第1の側部(49)に湿潤レジスト及び乾燥レジストからなるグループから選定されたフォトレジストの層を適用することと；

マスクパターンを介して前記フォトレジストの層を露出させて複数個のブレード(4)を作り出すことと；

前記フォトレジスト及び前記シート(6)の露出された複数部分をエッチングして該シート(6)を介して前記複数個のブレード(4)と開口部(8)とを作り出すことと；

前記複数個のブレード(4)が前記シート(6)から下側に延在するように前記開口部(8)を介して該複数個のブレード(4)に孔を開けることと；

前記角質層を穿孔するための前記装置(2)を放出装置(10、88、98、104)又はサンプリング装置(10、88、98、104)に組み込むことと、

を有している方法。

25. 請求項24の方法において、前記エッチング工程はスプレーエッティングすることを有している方法。

26. 請求項24の方法において、前記穴あけ工程は、

前記複数個のブレード(4)に対応する複数個の開口部(56)と前記シート(6)の開口部を有するダイス(52)に該シート(6)を置くことと；

前記シート(6)に対して実質的に垂直であるように前記開口部(56)を介して前記複数個のブレード(4)を、前記ダイス(52)の該複数個の開口部(56)及び前記シート(6)の前記複数個の開口部(8)に対応する複数個の突起(58)を有するポンチ(54)で曲げること；

を有している方法。

27. 薬剤を経皮サンプリングする方法であって、

- a. 前記薬剤が回収されるべき体表面上に装置（2）を置き、該装置（2）は、少なくとも1つの開口部（8）とそれから下方に延在している複数個のブレード（4）とを有しているシート（6）と、前記開口部（8）に対して薬剤伝送関係をなしている溜め（26、96、106）とを含んでおり、それにより、前記体表面のところに前記角質層を介して薬剤を送る通路を形成すること；
- b. 前記通路及び前記開口部（8）を介して前記薬剤を回収すること；
- c. 前記薬剤を前記溜め（26、90、106）に集めること；
を有している方法。

28. 請求項27の方法において、体検体、電界液、血液ガス、違法の医薬品、合法の医薬品及びグルコースからなるグループより前記サンプルとして取られる薬剤を選定している方法。

29. 請求項27の方法にして、
それから下方に延在している前記ブレード（4）を有する前記シート（6）の側（48）と反対側の側部にサンプリング装置（10、88、98、104）を接続し、該サンプリング装置（10、88、98、104）はリバースエレクトロトランスポートサンプリング装置（10）、受動サンプリング装置（88、98）、浸透サンプリング装置（104）、及び、負圧被動サンプリング装置からなるグループより選定されていること、
を更に有している方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 97/10516

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61N1/30		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPO		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of database and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96 17648 A (CIBA GEIGY AG ;EFFENHAUSER CARLO STEFAN (DE); MANZ ANDREAS (CH)) 13 June 1996 see page 7, line 28 - page 12, line 27; figures ---	1-3,7,8, 11,15-17
Y	US 5 279 543 A (GLIKFELD ET AL.) 18 January 1994 cited in the application see column 3, line 64 - column 4, line 49; figures 7,8 ---	28-30
Y	US 5 279 544 A (GROSS ET AL.) 18 January 1994 cited in the application see page 2, line 58 - page 7, line 10; figures ---	28-30
A	---	1,9,10
A	---	1-5,7, 15,16, 21,24
	-/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
<p>* Special categories of cited documents :</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"B" earlier document not published on or after the international filing date</p> <p>"C" document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"D" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"E" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not to conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention can not be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"Z" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the International Search Report	
22 October 1997	10.11.97	
Name and mailing address of the IBA European Patent Office, P.B. 5818 Patentkun 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3018	Authorized officer Rakotondrajaona, C	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interr.	and Application No.
PCT/US 97/10516	

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3 964 482 A (GERSTEL MARTIN S ET AL) 22 June 1976 cited in the application see column 4, line 21 - column 7, line 20; figures ----	1-5,7, 15,16,24
A	US 5 250 023 A (LEE ET AL.) 5 October 1993 cited in the application see column 1, line 29 - column 11, line 8; figures -----	1-5,7, 15,24

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/US 97/10516

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9617648 A	13-06-96	AU 4256496 A EP 0796128 A	26-06-96 24-09-97
US 5279543 A	18-01-94	AT 129909 T AU 639888 B AU 3183889 A DE 68924716 D DE 68924716 T DK 179390 A EP 0326398 A EP 0673622 A ES 2085863 T IE 63406 B JP 4502561 T KR 9711449 B PT 89560 B WO 8906989 A US 5362397 A	15-11-95 12-08-93 25-08-89 14-12-95 04-07-96 28-07-98 02-08-89 27-09-95 16-06-96 19-04-95 14-05-92 11-07-97 31-05-95 10-08-89 08-11-94
US 5279544 A	18-01-94	US 5156591 A AT 156375 T DE 69312916 D WO 9317754 A EP 0630276 A JP 7508427 T US 5527288 A AT 142115 T AU 642112 B AU 9058791 A DE 69121881 D DE 69121881 T WO 9210234 A EP 0516783 A JP 5504711 T NZ 240875 A ZA 9301775 A	20-10-92 15-08-97 11-09-97 16-09-93 28-12-94 21-09-95 18-06-96 15-09-96 07-10-93 08-07-92 10-10-96 03-04-97 25-06-92 09-12-92 22-07-93 27-04-94 30-09-93
US 3964482 A	22-06-76	NONE	
US 5250023 A	05-10-93	EP 0429842 A	05-06-91

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intn. Appl. No.
PCT/US 97/10516

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5250023 A		EP 0509122 A JP 1892438 C JP 3151982 A JP 6014980 B CA 2041250 A,C	21-10-92 26-12-94 28-06-91 02-03-94 23-11-91

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

(81)指定国 E P (A T, B E, C H, D E,
D K, E S, F I, F R, G B, G R, I E, I T, L
U, M C, N L, P T, S E), O A (B F, B J, C F
, C G, C I, C M, G A, G N, M L, M R, N E,
S N, T D, T G), A P (G H, K E, L S, M W, S
D, S Z, U G, Z W), E A (A M, A Z, B Y, K G
, K Z, M D, R U, T J, T M), A L, A M, A T
, A U, A Z, B A, B B, B G, B R, B Y, C A,
C H, C N, C U, C Z, D E, D K, E E, E S, F
I, G B, G E, H U, I L, I S, J P, K E, K G
, K P, K R, K Z, L C, L K, L R, L S, L T,
L U, L V, M D, M G, M K, M N, M W, M X, N
O, N Z, P L, P T, R O, R U, S D, S E, S G
, S I, S K, T J, T M, T R, T T, U A, U G,
U Z, V N

(72)発明者 ブロック, バリー

アメリカ合衆国94022 カリフォルニア州
ロス アルトス, ページ ミル ロード
30610

(72)発明者 ゼーウェス, フェリックス, テイ.

アメリカ合衆国94022 カリフォルニア州
ロス アルトス, アルタモント ロード
27350

(72)発明者 アムクラウト, アルフレッド, エイ.

アメリカ合衆国94303 カリフォルニア州
パロ アルト, ケネス ドライブ 3358